

ANNEE 1968

1969

THESE

N^o

25

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bruno de LIGNIERES

né le 21 octobre 1941 à Paris (4e)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : ... 1969 ...

EVALUATION DE CERTAINS ACCIDENTS
EVENTUELLEMENT PROVOQUES PAR L'ADMINISTRATION ORALE
DE STEROIDES OESTRO-PROGESTATIFS.

Président : Mr Henri BOUR, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552216_0005

ANNEE 1968

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bruno de LIGNIERES

né le 21 octobre 1941 à Paris (4e)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**EVALUATION DE CERTAINS ACCIDENTS
EVENTUELLEMENT PROVOQUES PAR L'ADMINISTRATION ORALE
DE STEROIDES OESTRO-PROGESTATIFS.**

Président : Mr Henri BOUR, Professeur.

THÈSE

ANNÉE 1958

DOCTORAT EN MÉDECINE



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...
b) Professeurs à titre personnel :	
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	HEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucaut)		LENÈGRE (J.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MOZZIGONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantoin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — — (Pitié)	DOMART (A.)
— — — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
	RICHET (G.)
Néphrologie	LE BEAU (J.)
Neuro-chirurgie	LHERMITTE F.
Neurologie	PICHOT (P.)
Neuro-psychiatrie	MADURO (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYEROU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Maîtres :

- le Docteur ROUCHY
- le Professeur LHERMITTE
- le Professeur RAMBERT
- le Professeur GILBERT-DREYFUS

A mon père le Docteur Alain De LIGNIERES

Ancien Assistant des Hôpitaux de Paris.

A ma famille, à mes amis.

A Monsieur le Professeur Henri BOUR

Qui a accepter de me faire le grand honneur
de présider cette thèse.

INTRODUCTION

Ce Travail correspond à un effort de classement et de synthèse de différentes publications de la littérature mondiale consacrées aux accidents réels ou hypothétiques que peuvent ou pourraient provoquer les contraceptifs oraux.

Il est limité aux chapitres à propos desquels des observations et des arguments biologiques sont assez nombreux et solides pour aboutir à des conclusions pratiques étayant ou infirmant les soupçons et les présomptions qui persistent à une lecture incomplète de très nombreux travaux parfois apparemment contradictoires.

Il ne s'agit donc pas ici de la présentation d'une nouvelle expérimentation, mais d'une tentative modeste d'organisation synthétique d'événements et de mesures déjà, pour la plupart, connus et publiés.

Les incidents mineurs abondamment évoqués actuellement par littérature anglaise ne font pas partie de notre sujet et certains accidents pouvant frapper la descendance de femmes qui ont utilisé des stéroïdes oestro-progestatifs et portant sur l'augmentation du nombre des grossesses gemellaires ou des malformations congénitales en sont arbitrairement écartés faute d'avoir pu réunir à leur sujet une documentation suffisante.

Les stéroïdes oestro-progestatifs représentent actuellement la quasi totalité des contraceptifs oraux pratiquement utilisés. Cependant, ils ne sont pas l'unique possibilité théorique d'une thérapeutique contraceptive active par voie orale et les progestatifs seuls sont parfaitement capables à doses conve-

nables d'aboutir à une contraception efficace. Tout au moins passagère, l'utilisation de certains progestatifs synthétiques récents employés seuls et par voie orale pourrait présenter un certain intérêt et une plus grande extension dans l'avenir. Si les termes "stéroïdes oestro-progestatifs actifs par voie buccale" et "contraceptifs oraux" sont actuellement pratiquement synonymes nous avons voulu signaler qu'il n'en sera vraisemblablement pas toujours ainsi.

De même les termes "stéroïdes anovulatoires" et "contraceptifs oraux" ne sont déjà plus tout à fait synonymes. Certains auteurs dont DICS-FALUZY ont nettement montré que le blocage de l'ovulation n'est pas une condition nécessaire à l'effet contraceptif et ne doit donc plus être recherché systématiquement mais que l'effet du progestatif sur la glaire cervicale, sur l'endomètre, et sur la possibilité de capacitation du sperme dans les trompes était à lui seul suffisant. Cet auteur signale la découverte de corps jaunes nouvellement formés chez des femmes sous contraceptifs oraux éliminant moins de 1mg de prégnandiols par 24 heures.

L'utilisation généralisée de dosages faibles doit actuellement respecter au moins grossièrement les possibilités d'ovulation chez certaines utilisatrices de stéroïdes oestro-progestatifs.

Ces quelques remarques nous paraissent donc justifier le titre de ce travail : "Évaluation de certains accidents éventuellement provoqués par l'administration orale de stéroïdes oestro-progestatifs".

PERTURBATIONS HEPATIQUES

A - La recherche et la découverte chez certains sujets de troubles hépatiques au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux, ne sont pas des événements surprenants :

1 - Pour des raisons métaboliques d'abord :

- les contraceptifs oraux, comme n'importe quel corps chimique, doivent être conjugués par la cellule hépatique pour devenir hydrosolubles et éliminables par voie rénale.

- les oestrogènes, comme une fraction au moins de la bilirubine, ont la particularité de subir le cycle entéro-hépatique :

Ils sont d'abord captés par la cellule hépatique, sont partiellement catabolisés, puis les conjugués sont formés, et excrétés dans les canaux biliaires d'où ils passent dans la lumière intestinale. Ils y sont hydrolysés par les bactéries saprophytes, réabsorbés sous forme libre, et ramenés à la cellule hépatique par le système porte où ils subissent une nouvelle dégradation et une nouvelle conjugaison, mis à part un certain pourcentage déjà glycuro-conjugué dans la paroi intestinale.

Par ce mécanisme, les oestrogènes sont en grande partie entièrement catabolisés, et seul un faible taux d'oestrogènes sont en grande partie entièrement catabolisés, et seul un faible taux d'oestrone, d'oestradiol, et d'oestriol échappe à la destruction et s'élimine par le rein, les éliminations fécales et pulmonaires étant presque nulles. (1)

Les chances de lésions des fonctions hépatiques sont donc multipliées par le nombre de passages effectués par les oestrogènes et leurs dérivés cataboliques qui n'ont pas toujours une activité biologique moindre que les produits originaux.

- La progestérone n'est dégradée qu'en un seul passage et ses dérivés ne sont pas excrétés dans les voies biliaires, mais, une fois solubilisés, sont éliminés par voie rénale.

Cependant, parmi les progestatifs de synthèse utilisés dans la composition des contraceptifs oraux, le groupe des "19 nor", caractérisé par l'absence de radical méthyl en C 19 (comme pour le norethynodrel et le norethindrone) est métabolisé in vivo en composés oestrogéniques actifs, au moins en faible partie : ceux-ci reprennent alors le cycle entéro-hépatique :

- 1 mg de norethindrone et 1 mg de norethynodrel donnent in vivo naissance à un composé équivalent respectivement à 3,4 et 2,7 μ g de benzoate d'oestradiol, soit une transformation pondérale d'environ 0,3 %. (2).

Expérimentalement, d'après V. DRILL, cet effet oestrogénique serait nettement plus important pour certains composés :

- la norethynodrel serait équivalent à 3 à 7 % d'oestrone et l'éthynodiol diacétate à 1 à 5 %, alors que le norethindrone et le norethindrone acétate ne seraient équivalents qu'à 0,01 % d'oestrone (14).

- L'existence de ce cycle entéro-hépatique laisse supposer qu'à équivalence pondérale, les oestrogènes ont une activité biologique plus importante, puisque plus prolongée, que les progestatifs, et que leur éventuelle toxicité sur les fonctions hépatiques est rapidement multipliée si la dose d'oestrogènes fournie par les contraceptifs oraux est nettement supérieure à celle produite habituellement par l'ovaire.

- On sait d'autre part que les différents mécanismes hépatiques qui concernent le métabolisme des oestrogènes, la captation, la dégradation, la

conjugaison, et l'excrétion biliaire, peuvent très bien être perturbés séparément sans qu'il existe un retentissement obligatoire sur le reste du fonctionnement hépatique (7).

a) - La captation peut être électivement perturbée au cours d'ictères à la novobiocine ou dans le type I de la maladie de Gilbert.

b) - Dans la forme franche de la maladie de Gilbert (Type II) dans le syndrome de Crigler-Najjar, il existe un déficit en glycuronyl transférase qui bloque, soit uniquement la conjugaison de la bilirubine comme dans la première, soit tous les processus de conjugaison comme dans le second.

c) - Dans la maladie de Dubin-Johnson et dans le syndrome de Rotor, le déficit porte électivement sur l'excrétion dans les canalicules biliaires initiaux. Le seul test hépatique perturbé est l'élimination de la B.S.P. qui est retardée. L'ictère évolue par poussées, déclenchées par un certain nombre de circonstances dont la grossesse. Il est intéressant de noter que, bien qu'il n'existe aucun déficit décelable des mécanismes de conjugaison et de stockage, l'ictère clinique est dû non seulement à une majeure partie de bilirubine conjuguée, qui ne pouvant gagner les voies biliaires reflue dans la circulation sanguine, mais aussi à une partie non négligeable de bilirubine libre. Tout se passe comme si l'obstacle à l'excrétion ralentissait secondairement tout le flux hépatique pour la substance considérée.

Nous verrons plus loin plus en détails comment on peut expliquer cette présence supplémentaire de bilirubine libre en étudiant la courbe d'élimination de la Bromo Sulfone Phtaléine (B.S.P.). Ce colorant qui peut être injecté par voie veineuse suit en effet la même voie métabolique que la bilirubine et que les oestrogènes, et doit être d'abord capté par la cellule hépatique, puis conjugué et enfin excrété dans les voies biliaires.

2 - D'autre part, on connaît, en dehors de l'utilisation des contraceptifs oraux, des manifestations cliniques et biologiques d'atteinte hépatique qui concordent avec une imprégnation exceptionnellement élevée d'oestrogènes.

a) - Au cours de l'ictère néo-natal, il existe non seulement un déficit enzymatique en glucuronyl transférase, mais aussi une diminution sensible de l'excrétion de la bilirubine conjuguée (3).

Or le fœtus humain est exposé à des taux d'oestrogènes qui sont 5 à 10 fois supérieurs à ceux de la mère.

b) - Pendant les derniers mois de la grossesse, durant lesquels la production d'oestriol peut atteindre ou dépasser 30 mg par jour (5). (6), ce qui représente une multiplication de cette production par mille ou plus alors que la formation de la progestérone n'est multipliée que par 20 ou 40, on constate dans un petit nombre de cas des cholostases "idiopathiques" avec prurit ou même ictère.

Ces cholostases s'accompagnent d'une rétention de la B.S.P. qui est le signe biologique dominant, avec inconstamment une élévation des phosphatases alcalines du sérum, de la 5 nucléotidase et de la leucine amino peptidase.

Dans les cas d'ictère, il existe une anorexie, des nausées ou des vomissements, une hépatomégalie modérée mais parfois douloureuse. Les tests hépatiques montrent une cholostase avec faible atteinte cellulaire confirmée par la fonction biopsie.

Les cas de prurit isolé sans ictère s'accompagnent des mêmes signes à un degré moindre.

Tous les signes cliniques biologiques et histologiques anormaux disparaissent rapidement après l'accouchement.

c) - De nombreux travaux confirment le rôle des oestrogènes dans la survenue des ictères gravidiques, en particulier ceux de M. J. KREEK et collaborateurs (4).

- 13 volontaires de 20 à 39 ans, multipares, sont étudiées plusieurs mois après leur dernière grossesse:

. 3 ont eu un prurit gravidique et 4 un ictère dont les premiers signes sont apparus entre la 26e et la 37e semaine.

Parmi celles atteintes de prurit, une seule avait déjà eu une manifestation semblable au cours d'une précédente grossesse.

Parmi celles atteintes d'ictère gravidique, deux avaient déjà présenté les mêmes symptômes, et 3 ont eu d'abord un prurit puis un ictère.

. 6 femmes de 20 à 33 ans multipares mais n'ayant jamais présenté de signes de cholestases servent de témoins.

Pour les 13 femmes, un examen clinique et un bilan biologique hépatique vérifient l'absence d'anomalies grossières puis elles reçoivent des doses d'éthinyl-oestradiol :

- 0,5 mg tous les 2 jours pour 10
- 0,5 mg par jour pour 2
- 0,5 mg trois fois par jour pour 1

Ces doses sont injectées pendant deux semaines au maximum.

Parmi les 6 témoins, on ne constate cliniquement que quelques nausées au cours des premières 48 heures.

La réten-tion de la B.S.P., dont la valeur moyenne est de 3,3 %, 45 minutes avant les injections d'oestrogènes passe à 5,7 %. Le chiffre de départ est relativement élevé en raison de valeurs anormales découvertes par hasard chez deux des témoins.

Les phosphatases alcalines et la 5 nucléotidase restent inchangées.

Parmi les 4 femmes qui ont été atteinte d'ictères gravidiques :

- deux ont des nausées,
- une un prurit dans les premiers jours du test,
- deux des douleurs de l'hypocondre droit et une hépatomégalie au bout d'une semaine,

- une femme de 39 ans qui a présenté un ictère gravidique sans prurit à chacune de ses 8 grossesses précédentes a des urines foncées le 2^e jour et un ictère le 5^e jour, qui persiste une semaine après l'interruption du test.

La rétention de la B.S.P. passe de 2,5 à 26 %

La 5 nucléotidase de 1,37 à 2,48

La leucine aminopeptidase de 206 à 330.

d) - KOTTRA et KAPPOS (8) étudient 9 femmes et 1 homme qui ne présentent aucun caractère de prédisposition connu à une atteinte hépatique, et à qui ils injectent par voie intra musculaire 20 mg d'oestradiol par jour pendant 6 jours.

Une épreuve à la B.S.P. selon la technique standard (5 mg/kg de poids et dosage jusqu'à la 45^e minute) est pratiquée avant et après ces 6 jours de test. L'épreuve effectuée avant sert de contrôle à l'épreuve effectuée après le test.

Jusqu'à la 20^e minute, il n'existe pas de différence significative entre les résultats moyens des tests et des contrôles.

- Entre 20 et 45 minutes, la différence apparaît nettement :

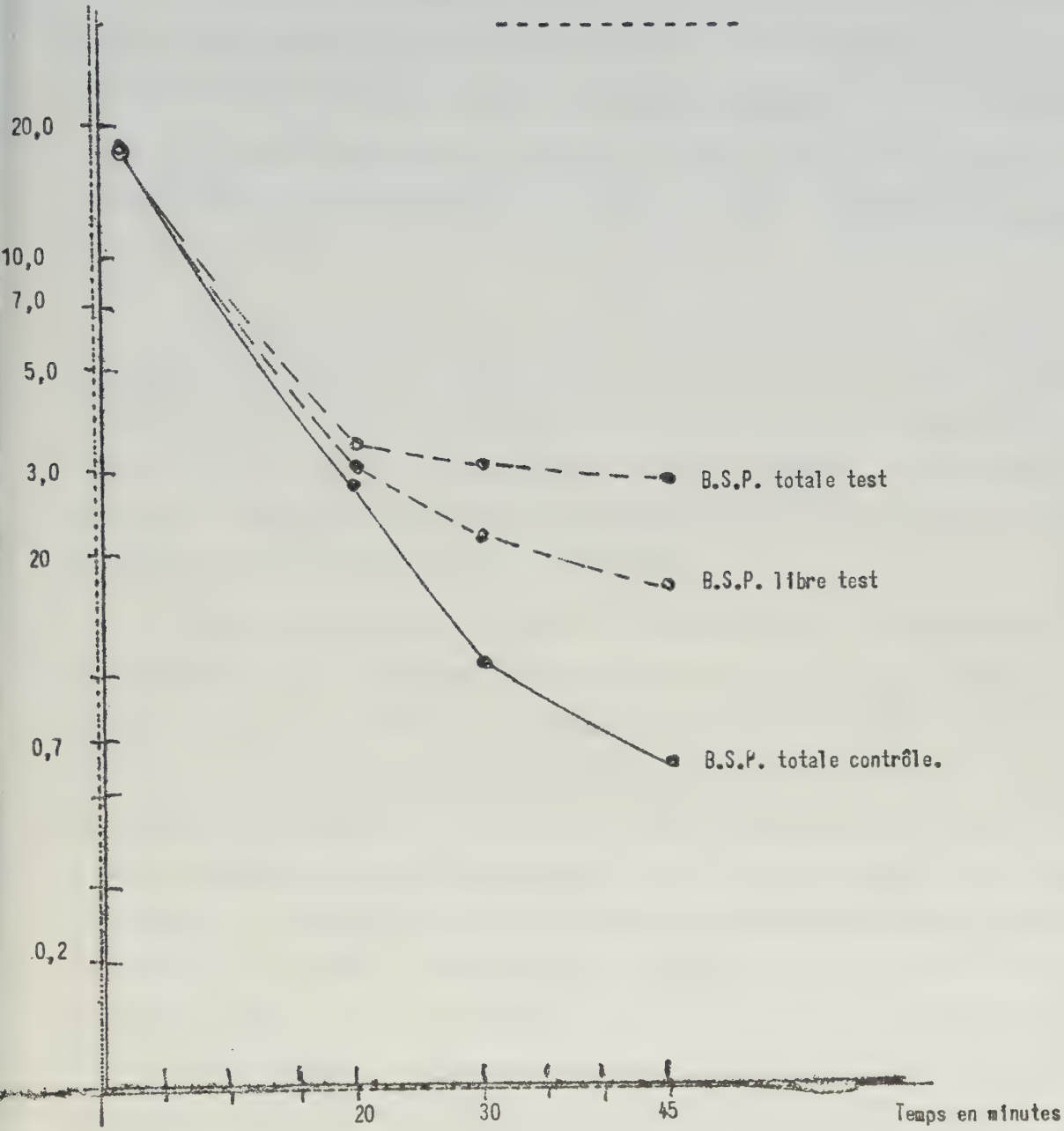
Aux environs de la 20^e minute la majeure partie de la B.S.P. chez les sujets tests, est toujours libre et chez 6 sujets sur 10, la concentration en B.S.P. libre devient supérieure à la concentration en B.S.P. totale des témoins.

- De la 30^e à la 45^e minute, le taux de B.S.P. totale des tests s'inscrit sur une courbe qui tend à devenir horizontale, alors que le taux de B.S.P. libre continue à décroître lentement. La conjugaison continue à s'effectuer de façon ralentie mais l'excrétion est freinée de façon encore plus importante.

- A la 45^e minute, le taux de B.S.P. libre après test, est supérieur au taux de B.S.P. totale du contrôle chez tous les sujets et chez 8, le taux de B.S.P. conjuguée est supérieure à celui de la B.S.P. totale du contrôle, traduisant donc le reflux de la B.S.P. conjuguée dans la circulation sanguine.

Taux de B.S.P.
circulante en
mg

COURBES D'ELIMINATION DE LA B.S.P. d'après KOTTRA et KAPPAS (8)



La rétention totale est de 3 mg pour le groupe test, alors qu'elle est de 0,6 mg pour le contrôle (voir schéma ci-contre).

La courbe d'élimination est touchée presque uniquement dans ce qui concerne la phase excrétoire et ces résultats sont absolument superposables à ce qui est obtenu dans la maladie de Dubin-Johnson, et dans l'ictère gravidique.

La bonne concordance statistique, entre le test et le contrôle de la 1ère partie de la courbe d'élimination, semble exclure un trouble de la captation de la B.S.P. libre par la cellule hépatique.

- le taux important de B.S.P. conjuguée prouve le reflux dans la circulation de la B.S.P. qui aurait dû être excrétée dans les canaux biliaires ou stockée dans la cellule hépatique. Or il est possible de prouver (9) par le calcul des doses des différentes formes de B.S.P. injectée, éliminée et circulante que la capacité de stockage hépatique pour la B.S.P. est au contraire augmentée sous l'influence des oestrogènes.

- L'augmentation de la B.S.P. libre peut être, en dehors d'un défaut de captation, due à un reflux simple dans la circulation, qui affecte aussi bien la B.S.P. libre que la B.S.P. conjuguée. A partir de la 25e minute, les possibilités d'excrétion demeurent extrêmement faibles, le pouvoir de stockage bien qu'augmenté, est saturé, et le taux de B.S.P. totale sanguine ne diminue que très faiblement en rapport direct avec le reliquat des possibilités d'excrétion. Cependant, le taux de B.S.P. libre continue à baisser de façon nettement plus importante, apportant la preuve qu'un échange entre le plasma et la cellule hépatique continue à se faire dans les deux sens. La lenteur relative de la diminution de la B.S.P. libre, tient au fait qu'une partie du colorant entre dans la cellule et ressort aussitôt, sans avoir eu le temps d'être conjuguée. Le taux anormal de B.S.P. libre est donc en relation directe avec l'existence de ce courant de reflux de la cellule hépatique vers la circulation sanguine lui-même, conséquence immédiate de l'altération de la fonction excrétoire.

Ce reflux n'apparaît de façon retardée que grâce aux possibilités de stockage qui sont saturées vers la 20ème minute pour la majeure partie des sujets testés.

- Il n'existe en effet, aucun trouble des mécanismes de conjugaison comme le prouve l'emploi de la phénol 3,6 dibromo phtaléine disulfonate, chez le rat (10). Le rat présente les mêmes troubles de l'élimination de la B.S.P. que l'homme après administration d'oestrogènes. Le phénol 3,6 dibromo phtalein disulfonate, analogue chimique de la B.S.P. est entièrement excrétée sous forme non conjuguée dans les voies biliaires et son élimination subit un retard qui est exactement comparable à celui de la B.S.P., ce qui met donc hors de cause les mécanismes de conjugaison.

De plus, l'activité enzymatique de conjugaison B.S.P. - glutathion, mesurée in vitro, sur des homogénates de tissus hépatiques prélevés d'une part chez des animaux soumis aux oestrogènes et d'autre part, sur des témoins, ne montre aucune différence significative, de même que la mesure de glutathion réduit.

- La seule autre anomalie biologique décelée est une augmentation inconstante et modérée des phosphatases alcalines qui n'est d'ailleurs pas retrouvée par KREEK et coll. (5).

e) - Le même test est refait avec des doses quotidiennes de 200 à 300 mg de progestérone, analogues à celles produites pendant le 3ème trimestre de la grossesse, injectées pendant 7 à 10 jours, elles ne modifient pas la rétention de la B.S.P.

De ces considérations, on peut donc conclure :

1 - que les oestrogènes ont bien la possibilité d'induire des cholestases à des doses d'autant plus faibles que les sujets choisis sont porteurs d'un terrain particulier.

2 - que les oestrogènes sont bien les responsables des prurits et ictères gravidiques, et qu'ils portent une responsabilité partagée dans les ictères néo-nataux.

3 - qu'ils agissent électivement au niveau de l'excrétion des substances dont l'élimination passe par les voies biliaires.

4 - la diminution de la capacité excrétoire maximum est souvent suffisante pour modifier l'élimination de la B.S.P. dans les conditions des tests pratiques, mais insuffisante dans la grande majorité des cas pour retentir de façon dosable sur la bilirubinémie.

B - Les troubles hépatiques survenus après l'utilisation des contraceptifs oraux sont décrits par de nombreux auteurs : ALDERKREUTZ, CULLBERG, EISALO, ELLIOTT, KLEINER, PALAVA, STOLL, TAIT et leurs collaborateurs.

La différence essentielle avec les travaux précédemment cités tient dans la dose d'oestrogènes des contraceptifs oraux qui est beaucoup plus faible que celle produite naturellement au cours du 3e trimestre de la grossesse ou que celle injectée à titre expérimental. Malgré l'analogie parfaite des troubles cliniques et biologiques constatés, il est donc tendant de remettre en question le rôle des oestrogènes au cours des incidents hépatiques sous contraceptifs oraux, et de faire la part de l'éventuelle responsabilité des dérivés synthétiques modernes employés dans leur composition.

1 - ULF LARSSON - COHN (11) étudie le retentissement de quatre composés contraceptifs chez 21 volontaires suédoises de 21 à 26 ans.

Les produits utilisés sont :

- le conluten : 2 mg de norethrindrone + 0,1 mg de mestranol,
- le volidan : 4 mg de megesterol acétate + 0,05 mg de mestranol,
- l'aconcen : 3 mg de chlormadinone acetate + 0,1 mg de mestranol,
- le lyndiol 2,5 : 2,5 mg de lynestrenol + 0,075 mg de mestranol.

Ils sont administrés pendant 1 an à raison de 20 à 22 jours par mois selon la méthode classique.

Des contrôles sont effectués avant et après tout traitement et périodiquement tous les mois :

- l'épreuve à la B.S.P. est pratiquée selon la technique de CASTENFORS et HULTMAN, considérée par ces auteurs comme plus sensible, qui consiste à employer 20 mg de B.S.P. par kilo de poids, au lieu de 5 habituellement et à effectuer le dernier dosage à la 2^e heure, au lieu de la 45^e minute.

- au bout d'une année de traitement 55 % des sujets ont une B.S.P. à la deuxième heure supérieure à 3 %, chiffre considéré comme la limite de la normale par les auteurs de la technique. Le chiffre maximum enregistré reste faible 5,6 %.

- le maximum de survenue des troubles se situe autour du 3^{ème} mois, après quoi la fréquence des atteintes reste à peu près inchangée, bien que des oscillations et même 2 régressions soient constatées.

L'intensité des troubles est plus importante au début de leur installation ou des chiffres de rétention de 10, 12 et 15 % sont enregistrés.

La moyenne des chiffres anormaux est 6,2 au 3^{ème} mois, de 4,8 au 6^{ème} mois et de 4,2 au 12^{ème} mois.

- il existe une discrète élévation du nombre des résultats anormaux chez les utilisatrices de Conluten par rapport aux utilisatrices du Volidan, mais sans valeur statistique.

- d'autre part, les transaminases sont dosées parallèlement aux épreuves à la B.S.P.

Les S.G.O.T. sont élevées chez 27 % des sujets et les S.G.P.T. chez 50 %.

Ces troubles sont modérés et les valeurs maximales ne dépassent pas 166 pour les S.G.P.T. et 89 pour les S.G.O.T. Ils sont d'apparition plus précoce que les troubles de la B.S.P. : 1 à 2 mois d'utilisation des contraceptifs oraux. Ils disparaissent rapidement malgré la prolongation du traitement : dans un seul cas, il persiste encore au 12ème mois une minime élévation de la S.G.P.T.

- Il n'existe pas de corrélation évidente entre l'élévation des transaminases et la rétention de la B.S.P.

Au cours des 13 dosages où l'augmentation de la S.G.P.T. dépasse 80 unités, la rétention de la B.S.P. n'est augmentée que dans 7 cas.

- Ces résultats confirment bien qu'une destruction globale de la cellule hépatique n'est pas la cause des atteintes hépatiques sous contraceptifs oraux, ce qui est encore appuyé par les résultats de l'examen de biopsie hépatique au microscope électronique : il existe des changements dans l'ultrastructure des canalicules biliaires et dans les mitochondries, qui sont exactement les mêmes que ceux induits par des ictères gravidiques ou par les oestrogènes seuls.

- Les doses d'oestrogènes employés dans les précédents travaux cités allaient de 0,25 mg à 20 mg par jour.

Les doses d'oestrogènes employées dans les composés contraceptifs vont de 0,05 mg à 0,15 mg et sont donc manifestement plus faibles.

Cependant les délais d'apparition des troubles sont également très différents :

- 8 à 15 jours avec 0,25 mg / jour

- 6 jours avec 20 mg/jour

(3 jours chez le rat avec 1 mg/jour chez un animal de 160 grammes),

alors que nous venons de voir qu'il faut 3 mois en moyenne avec les contraceptifs oraux et il est tout à fait possible que la différence de temps d'exposition com-
pense la différence de dose quotidienne.

Si il existe une différence entre le rôle des quatre composés utilisés pour ce test, elle va dans le sens d'une plus grande activité du Conluten par rapport au Volidan, et cette différence renforce l'hypothèse du rôle prédominant des oestrogènes.

2 - GALLAGHER et collaborateurs (10) ont effectué une enquête précise sur les possibilités de certains composés synthétiques et naturels d'augmenter la rétention de la B.S.P. chez le rat. Sont considérés comme "actifs" les corps qui après avoir été injectés pendant 10 jours à la dose de 1 mg par jour, entraînent chez le rat une rétention de la B.S.P. supérieure à 1,5 mg pour 100 cc, 40 minutes après une injection I.V. de 10 mg.

a) - Les seuls stéroïdes naturels qui augmentent régulièrement la rétention de la B.S.P. sont des composés en C 18 avec une fonction phénol sur le noyau A : l'estrone est le plus "actif", puis l'estriol et l'estradiol.

La progestérone et le prégnanediol sont "inactifs" (C 20) ainsi que la testostérone, l'androstérone et l'étiocolanobne (C 19) le cortisol et la corticostérone (C 21).

b) - L'"activité" des oestrogènes ne semble pas résider dans la nature ou la configuration des noyaux C et D, ni dans la présence ou l'absence de radicaux oxygènes comme le montre "l'activité" des dérivés suivants : estradiol, épi estriol, estradiol 17 acétate, 11 B hydroxystérone, 16 ketoestrone, 17 deoxyestrone.

c) - Cette "activité" est par contre nettement modifiée par les transformations apportées au noyau B :

- une double liaison entre les carbones 6 et 7 diminue ou élimine l'activité :

- . le 6 dehydroestrone est inactif,
- . le 6 dehydroestradiol n'est faiblement actif que dans un

dosage sur 5.

- l'addition d'une seconde double liaison entre les carbones 8 et 9 fait réapparaître l'activité,

. l'équilenin est actif.

d) - De même les transformations qui portent sur le noyau A sont importantes pour l'activité :

- l'hydroxylation en C_2 diminue ou fait disparaître l'activité :

. 2 hydroxyestriol : faiblement actif,

. 2 hydroxyestrone : 1 dosage sur 5 anormal,

. 2 hydroxyestradiol : inactif

- la métoxylation en C_2 à la même conséquence :

. 2 metoxyestrone : inactif

. 2 metoxyestradiol : 1 dosage sur 6 anormal.

- une substitution chimique en C_3 ne fait pas disparaître l'activité alors que la suppression simple du radical oxygéné le fait : l'estradiol 3 acétate et l'estradiol 3 méthyl ether sont "actifs", le 3 deoxyestrone est "inactif".

- la méthylation en C_1 ou C_2 fait disparaître complètement l'activité mais une méthylation supplémentaire en C 17 la fait réapparaître.

e) - Le pouvoir de la méthylation en C 17 d'augmenter "l'activité" semble être nettement plus important sur les corps qui possèdent une fonction phénol sur le noyau A : en effet le 2 - 17 alpha dimethyl estradiol est actif alors que le 17 alpha ethinyl - 4 estrene - 17 beta ol acetate 3 one est inactif et que le 17 methyl testostérone est inactif aux doses employées dans ce test.

- de nombreux ictères à la 17 methyl testosterone ayant toutes les caractéristiques des cholostases par trouble de l'excrétion biliaire ont été décrits (12) alors que la testostérone elle même ou ses dérivés qui ne portent pas de groupement méthyl en C 17 ne sont jamais responsables d'ictères.

La responsabilité du groupement méthyl en C 17 paraît donc importante, mais elle n'est pas suffisante pour rendre la 17 méthyl testostérone "active"

		NOMBRE D'ANI- MAUX TESTES	VALEUR MOYENNE DE LA RETENTION DE LA B.S.P. à 40'	RESULTATS
Oestrogènes non stéroïdiens	Diéthylstilbestrol	7	5,1	actif
Progestatifs	Progestérone	15	0,6	inactive
	Pregnanediol	9	0,5	inactif
	Noerthynodrel	12	0,7	inactif
Androgènes naturels	Testostérone	9	0,6	inactive
	Androstérone	8	0,6	inactive
	Etiocholanolone	9	0,5	inactive
Androgènes de synthèse	Norethandrolone	12	0,5	inactive
	Méthyltestostérone	5	0,7	inactive
Corticoïdes	Corticostérone	8	0,6	inactive
	Cortisol	7	0,5	inactive

		NOMBRE D'ANIMAUX TESTES	VALEUR MOYENNE DE LA RETENTION DE LA B.S.P. à 40'	RESULTAT
Oestrogènes naturels	Estrone Estradiol Estriol	22 39 26	<u>10,9</u> mg 5,0 <u>10,5</u>	actif actif actif
Modifications des noyaux C et D	- alpha estradiol - epiestriol - estradiol 17 acétate - 11 beta hydroxystérone - 16 ketoestrone - 17 deoxyestrone	8 8 10 5 6 14	1,7 4,0 <u>6,7</u> <u>2,4</u> 1,6 <u>6,2</u>	actif actif actif actif actif actif
Modifications du noyau B	- 6 dehydroestrone - 6 dehydroestradiol - equilenin	26 6 10	0,5 1,3 <u>7,9</u>	inactif une valeur au dessus de 1,5 mg actif
Modifications du noyau A	- 2 hydroxyestriol - 2 hydroxyestrone - 2 hydroxyestradiol - 2 métoxyestrone - 2 métoxyestradiol - 2 méthylestrone - 1 méthylestrone - 1 méthylestrone - 3 acétate - 2 - 17 alpha diméthyl estradiol - estradiol 3 acétate - estradiol 3 méthyl ether - ethinyl estradiol 3 méthyl ether (<u>mestranol</u>) - 3 deoxyestrone	6 5 4 6 6 3 10 8 5 10 11 12 6	1,7 1,5 0,7 0,8 1,5 0,7 0,7 0,5 4,7 3,4 4,8 2,8 0,7	actif une valeur au dessus de 1,5 mg inactif inactif une valeur au dessus de 1,5 mg inactif inactif inactif inactif actif actif actif actif inactif

dans les limites de ce test, alors qu'elle rend active le 2 - 17 alpha dimethyl estradiol, la 2 méthyl estrone ne l'étant pas.

f) - Ces considérations sont encore bouleversées par les composés synthétiques :

- des oestrogènes non stéroïdiens comme le diéthylstilbestrol, sont actifs.

- un composé stéroïdien en C 18 méthyl en C 17, mais sans groupe oxygène en 3 est actif.

g) - Enfin un progestatif de synthèse le norethynodrel, testé dans les mêmes conditions se révèle inactif. Mais dans la composition des contraceptifs oraux les progestatifs sont en proportion 20 à 40 fois plus importante que les oestrogènes et la nature de leur activité devrait donc être déterminé avec des doses supérieures, de crainte de masquer un effet pourtant réel au moins sur certains sujets, comme cela se produit pour la méthyl testostérone.

On voit donc qu'il devient difficile de séparer complètement la responsabilité des oestrogènes de celle des progestatifs, d'abord à cause des conversions métaboliques des progestatifs "19 nor" en oestrogènes à fonction phénol sur le noyau A qui bien que se faisant en faible pourcentage pondéral ne sont pas tout à fait négligeables, mais surtout parce qu'il paraît bien malaisé d'attribuer le retentissement sur le métabolisme de la B.S.P. à un site chimique précis, et donc de prévoir l'activité d'un composé synthétique donné.

La responsabilité de "l'activité" semble plutôt appartenir à un groupement stéréochimique de fonctions dont aucune n'est à l'évidence indispensable et qui ne sont sans doute pas obligatoirement en relation avec une activité biologique hormonale tranchée.

La responsabilité prédominante des oestrogènes qui sont capables à eux seuls et aux doses les plus faibles de reproduire tous les faits cliniques biologiques et histologiques constatés, qui sont certainement les seuls en cause dans les cas d'ictères et de prurit gravidique, paraît très probable dans les cas d'accidents hépatiques provoqués par les contraceptifs oraux.

Cependant, il est impossible d'éliminer formellement l'action surajoutée possible à forte dose, de progestatifs de synthèse comportant en particulier un radical méthyl en C 17, avant de posséder les résultats d'une étude précise portant sur le progestatif en question lui même.

C - FREQUENCE DES ATTEINTES HEPATIQUES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX

1 - Les atteintes hépatiques qui prennent une forme clinique et aboutissent à un prurit ou un ictère sont extrêmement rares.

KREEK et coll. (4) relèvent jusqu'en 1967, 82 cas d'ictères publiés dans la littérature mondiale.

Sur ces 82 cas, 36 sont apparus chez des femmes déjà atteintes précédemment d'un ictère ou d'un prurit gravidique.

- 78 cas ont été signalés uniquement pour la Suède, entre octobre 1965 et mars 1966 (11) et tous les auteurs s'accordent à remarquer la fréquence exceptionnelle des ictères sous contraceptifs oraux dans ce pays par rapport au reste de la population mondiale.

- Ces chiffres montrent que la population est très inégalement touchée et qu'il existe indiscutablement un terrain prédisposé, le même que celui des ictères et prurit gravidiques.

- Les cas d'ictères ou de prurit sous contraceptifs oraux semblent en France rarissimes. En 1965, une étude analytique des différents médicaments responsables d'atteintes hépatiques n'en relevait pas un seul cas (12). CAROLI en a récemment apporté une observation.

Le risque d'un tel accident ne doit certainement pas peser sur la décision de prescription d'un contraceptif oral, en dehors du cas très particulier d'antécédents connus de prurit ou d'ictère gravidique, où l'emploi d'un dosage faible en oestrogènes sous surveillance précise peut très bien être tenté dans la mesure où l'on sait que les manifestations pathologiques cliniques et

biologiques rétrocedent rapidement dès la suppression du contraceptifs et ne semblent laisser aucune séquelle en dehors parfois d'une minime augmentation persistante de la rétention de la B.S.P.

Compte tenu des dosages utilisés et des possibilités d'arrêt de la thérapeutique, le risque que fait courir le contraceptif oral est beaucoup moins important que celui que fait courir la grossesse.

2 - La fréquence des atteintes infra-clinique qui ne se traduisent que par un retard à l'élimination de la B.S.P. est beaucoup plus importante.

Elle est de 55 % dans l'enquête de LARSSON-COHN après un an d'utilisation chez les suédoises dont on connaît la sensibilité particulière.

La prolongation du traitement ne semble pas entraîner d'augmentation de la fréquence, mais plutôt une discrète diminution de l'intensité des troubles.

Les conséquences métaboliques précises de la diminution infra-clinique isolée de la fonction d'excrétion hépatique ne sont pas connues.

Elles correspondent à la diminution des possibilités maximum d'élimination de toutes les substances qui ont une excrétion biliaire et une liste définitive est loin d'en être faite.

De toutes façons, une attention particulière doit être apportée aux prescriptions supplémentaires de médicaments dont l'excrétion biliaire est prouvée.

3 - En utilisant la technique de "B.S.P. - infusion" de WHEELER, il est possible de mettre en évidence chez un beaucoup plus grand nombre de sujets une nette diminution du flux excrétoire maximum de la B.S.P., alors même que les chiffres de rétention avec l'épreuve standard sont dans les limites de la normale (6).

Les contraceptifs oraux sous l'influence prédominante des oestrogènes et peut être, en plus, de certains progestatifs de synthèse, sont donc capables d'induire aux mêmes doses, des modifications hépatiques qui vont de la dimi-

nution du flux excrétoire maximum, indécélable, par les tests standards, à l'ictère franc, selon le terrain sur lequel ils agissent.

- HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

- le mécanisme par lequel les oestrogènes sont capables d'induire un trouble de l'excrétion biliaire avec modification de la structure des parois des canalicules biliaires est inconnu.

- on sait seulement que cette excrétion biliaire est sujette au moins en partie à une régulation hormonale.

Pour KAPPAS (6), la S.T.H. . serait capable d'augmenter l'excrétion maximum de la B.S.P.

(On pourrait alors imaginer que l'élévation constatée de la S.T.H. chez certaines utilisatrices de contraceptifs oraux, qui entraîne des troubles glucidiques et lipidiques que nous décrivons plus loin, est une tentative d'adaptation au trouble initial qui est la diminution de l'excrétion maximum des substances qui s'éliminent en passant par les voies biliaires).

D - CONCLUSIONS PRATIQUES

Les risques d'accidents hépatiques sous contraceptifs oraux sont en France négligeables :

- même sur un terrain prédisposé, connu ou non, les accidents cliniques, avec les doses d'oestrogènes utilisées, ne sont jamais graves et rétro-cèdent rapidement, dès l'arrêt du traitement.

- pour l'immense majorité de la population une minime augmentation de la rétention de la B.S.P. paraît sans conséquence pratique autre qu'une prudence particulière dans les prescriptions de médicaments ayant une élimination biliaire.

- les modifications métaboliques hypothétiques de certaines substances n'ont d'intérêt pour le clinicien que dans la mesure où elles pourraient déterminer effectivement d'autres troubles, envisagés plus loin.

- (1) - Les processus de glycuo et de sulfo conjugaison
par LABADIE - Revue du Praticien 1er octobre 1963
Tome XIII - n° 25 -
- (2) - Progestin metabolism - Special reference to Estrogenic Pathways
C. ALVIN PAULSEN -
Metabolism - vol. 14 - n° 3 • part 2, 1965
- (3) - Bilirubin metabolism -
Roger LEZTER and RUDI SCHMID -
New England Journal of Medicine - vol. 270 - n° 15, 1964
- (4) - Idiopathic cholestasis of pregnancy.
The response tot challenge with the synthetic Estrogen, Ethinyl Estradiol
Mary Jeanne KREEK, E. WESER, MM. SLEISENGER, G.M. JEFFRIES
New-England - Journal of Medecine - vol. 377, n° 26, 1967.
- (5) - Steroid effects on hepatic fonction
J. KOTTRA and A. KOPPAS -
- (6) - Biologic actions of some naturel steroids on the liver.
A. KAPPAS - New-England Journal of Médecine.
Vol 278 - n° 7 - 1968
- (7) - Insuffisance hépatique - Introduction
F. DARNIS - Encyclopédie Médico-chirurgicale - 1967.
- (8) - Effect of estradiol on plasma disoppearencer ate of sulfobromophptalein
in man.
L.L. KOTTRAet A. KAPPAS - Arch. Intern. Med., Vol 117, march
1966
- (9) - Influence of estradiol andestriol on hepatic disposal of sulfobromoph -
talein in man.
M.N. MUELLER and A. KAPPAS - J. Clin. Invest. 43. 1905, 1964
- (10) - Studies on the structural basis for estrogen induced impairment of
liver function.
T.F. GALLAGHER, M.N. MUELLER and A. KAPPAS -
Medicine - vol. 45, n° 6, 1966
- (11) - The 2 hour sulfobromophptalein retention test ans the transaminase
activity during oral contraceptive therapy.
ULF LARSSON - COH N -
American journal of obstetrics and gynecology - vol. 98, n° 2
May 1967

(12) - Les hépatites médicamenteuses

Etude analytique des médicaments responsables.

P. BERTHELOT, C. SICOT, J. P. BENHAMO U R. FAUVERT

Revue Française d'études cliniques et biologiques
vol. 10, n°2, 1965

(13) -Endocrine properties and oral contraceptives

V. A. DRILL - Metabolism - Vol. 14, n° 3 - 1965.

oOo

PERTURBATIONS DU METABOLISME DES GLUCIDES

Certaines altérations du métabolisme des hydrates de carbone en relation avec l'utilisation des contraceptifs oraux, ont été signalées récemment, en 1963, par WAINE et collaborateurs, au cours d'une expérimentation des effets de l'Enovid sur l'arthrite rhumatoïde.

Ces faits ont été amplement confirmés depuis par DI PAOLA, GERSHBERG, HALLING, PETERSON, POSNER, SPELLACY, WYNN, et leurs collaborateurs, et deux enquêtes récentes (1968) en permettent une vue générale.

I - SPELLACY et collaborateurs étudient 93 volontaires décidées à employer des contraceptifs oraux, dont la majorité consulte 6 semaines environ après un accouchement (1).

- Une hyperglycémie provoquée avec dosage d'insuline plasmatique est pratiquée avant et après 1 an d'utilisation de l'Enovid 20 jours sur 28. (5 mg de norethynodrel + 0,075 mg de mestranol) :

. 25 g. de glucose sont injectés par voie veineuse en 2 minutes, la glycémie est dosée par la technique de Nelson et Somogyi, les prélèvements sont faits à 8 heures du matin après une nuit de jeûne et 3 jours de régime riche en hydrates de carbone.

. les taux d'insuline plasmatique sont dosés par la méthode radio-immunologique de GOETZ et HEBERT.

- La glycémie à jeun et 2 heures après l'injection de glucose ne subit pas en moyenne de variation notable.

Par contre, 1/2 heure et 1 heure après l'injection, la glycémie est nettement augmentée après la prise de l'Enovid. Ces valeurs sont augmentées respectivement de 14,3 % et de 16,8 % et l'augmentation globale moyenne aux 5 temps du dosage est de 35 %.

	0	1/4 d'heure	1/2 heure	1 heure	2 heures
GLYCEMIE en mg/ 100 ml - Controle	81,5		146	83,1	73,3
TEST	81,8		167	96,1	76,3
% d'augmentation			14,3	<u>16,8</u>	
INSULINE PLAS- MATIQUE-Contrôle	11	59	40	19	11
TEST	15	73	56	30	15
% d'augmentation	36,4 %	23,7	40	<u>57,8</u>	36,4

- Ce sont bien en moyenne les mêmes sujets qui ont une augmentation de la tolérance au glucose et une augmentation de l'insuline plasmatique, comme le prouve une bonne corrélation statistique entre ces valeurs.

II - JAVIER et collaborateurs font une enquête sur 3 types différents de population :

- une qui utilise des contraceptifs oraux depuis 9 mois environ,

- une autre qui les utilise depuis 12 à 30 mois,
- une troisième enfin à qui la fraction oestrogénique seule, le mestranol, est prescrite pendant une période moyenne de 5 mois (2).

Dans ces 3 cas, la même technique d'investigation est employée. Elle comprend :

- une hyperglycémie provoquée par voie orale (H.G.P.) avec 100 g. de glucose, dosage de la glycémie par la technique Nelson-Somogyi, et dosage de l'insuline plasmatique par la méthode immunologique modifiée de MORGAN et LAZAROW.
- un test à la cortisone-glucose dans certains cas (les auteurs ne donnent pas de précision sur leur technique).

1 - La première population comprend 10 femmes qui utilisent l'Enovid et 9 qui utilisent une thérapeutique séquentielle = 0,080 mg de mestranol pendant 20 jours avec en plus 2 mg de chlormadinone acétate les 5 derniers de ces 20 jours. Dans les 2 cas le traitement est suivi 20 jours sur 28, depuis 3 à 13 mois avec une moyenne d'utilisation de 9 mois.

Si l'on utilise les critères de CONN et FAJANS (3), bien que leur technique ne soit pas exactement respectée dans ce cas, (la quantité de glucose absorbée n'est pas rapportée au poids) on obtient les résultats suivants :

- parmi les utilisatrices d'Enovid 4 sur 10 ont une H.G.P. anormale. Le chiffre de beaucoup le plus fréquemment élevé est celui de la 2ème heure du test ($> 1,20$ g.) et plus rarement celui de la première heure ($> 1,60$ g.). La glycémie à jeun n'est pas modifiée.

Ces anomalies se manifestent au 1er mois dans un cas, au 2ème mois dans les 3 autres cas.

- 3 tests à la cortisone glucose sont pratiqués dont un seulement chez l'une des femmes dont l'H.G.P. est anormal. Tous les trois sont anormaux (glycémie supérieure à 1,40 g à la deuxième heure).

- parmi les utilisatrices de la méthode séquentielle trois sur neuf ont une H.G.P. anormale. Le chiffre le plus perturbé est à nouveau celui de la deuxième heure du test.

Les troubles surviennent au bout de un mois, 2, 4 et 2,5 mois de traitement.

- dans les deux groupes des taux d'insuline plasmatique s'élèvent le plus souvent en même temps que les chiffres de l'H.G.P. ou au moins du test cortisone glucose,

Enfin, chez trois sujets, des anomalies de l'H.G.P. et de l'insulinémie apparues au deuxième et au sixième mois ont disparu complètement et spontanément entre le 4e et le 11e mois. Il n'en est pas tenu compte dans le calcul du pourcentage des anomalies de l'H.G.P.

Pour ces deux groupes l'H.G.P. est donc anormale dans 7 cas sur 19, soit 36,8 % et le test à la cortisone glucose dans 83 % des cas. La glycémie moyenne à deux heures est à 111,3 g/l.

2 - La deuxième population est faite de 23 femmes de moins de 40 ans qui utilisent l'Enovid depuis 12 à 60 mois.

12 sur 23, soit 52 % ont une H.G.P. anormale et le chiffre moyen de la glycémie à la deuxième heure est de 1,20 g.

- le test cortisone glucose est pratiqué dans 13 cas et anormal dans 11, soit 85 % des cas. Chez 8 femmes, il existe une glycosurie dosable pendant le test.

- 23 dosages d'insuline plasmatique ont pu être effectués chez 16 sujets.

Sur ces 16 sujets, 12 ont une H.G.P. ou un test à la cortisone glucose anormaux.

Par rapport à 15 sujets témoins non traités, ne présentant ni anomalie de l'H.G.P. ni du test cortisone glucose, les résultats sont les suivants :

	0	1/2 heure	1 heure	2 heures
TEST	14	48	73	65
TENOINS	15	65	66	61

Il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes ce qui est apparemment en contradiction avec les résultats obtenus dans les deux enquêtes précédentes.

Pourtant si l'on décompose ces résultats globaux en classant la population selon la durée d'utilisation de l'Enovid, on obtient cette fois des résultats apparemment cohérents qu'on peut regrouper avec ceux de la précédente population dans le tableau page suivante.

- Entre 0 et 12 mois la fréquence des altérations de l'H.G.P. augmente rapidement jusqu'à 33 % (et même jusqu'à plus de 50 % si l'on tient compte des anomalies spontanément régressives).

Puis entre 12 et 40 mois cette fréquence reste à peu près constante pour augmenter à nouveau brutalement entre 40 et 60 mois.

- L'augmentation maximum de l'insuline plasmatique moyenne se fait vers le vingtième mois et à cette augmentation correspond la relative stabilité de la fréquence des H.G.P. provoquées anormales :

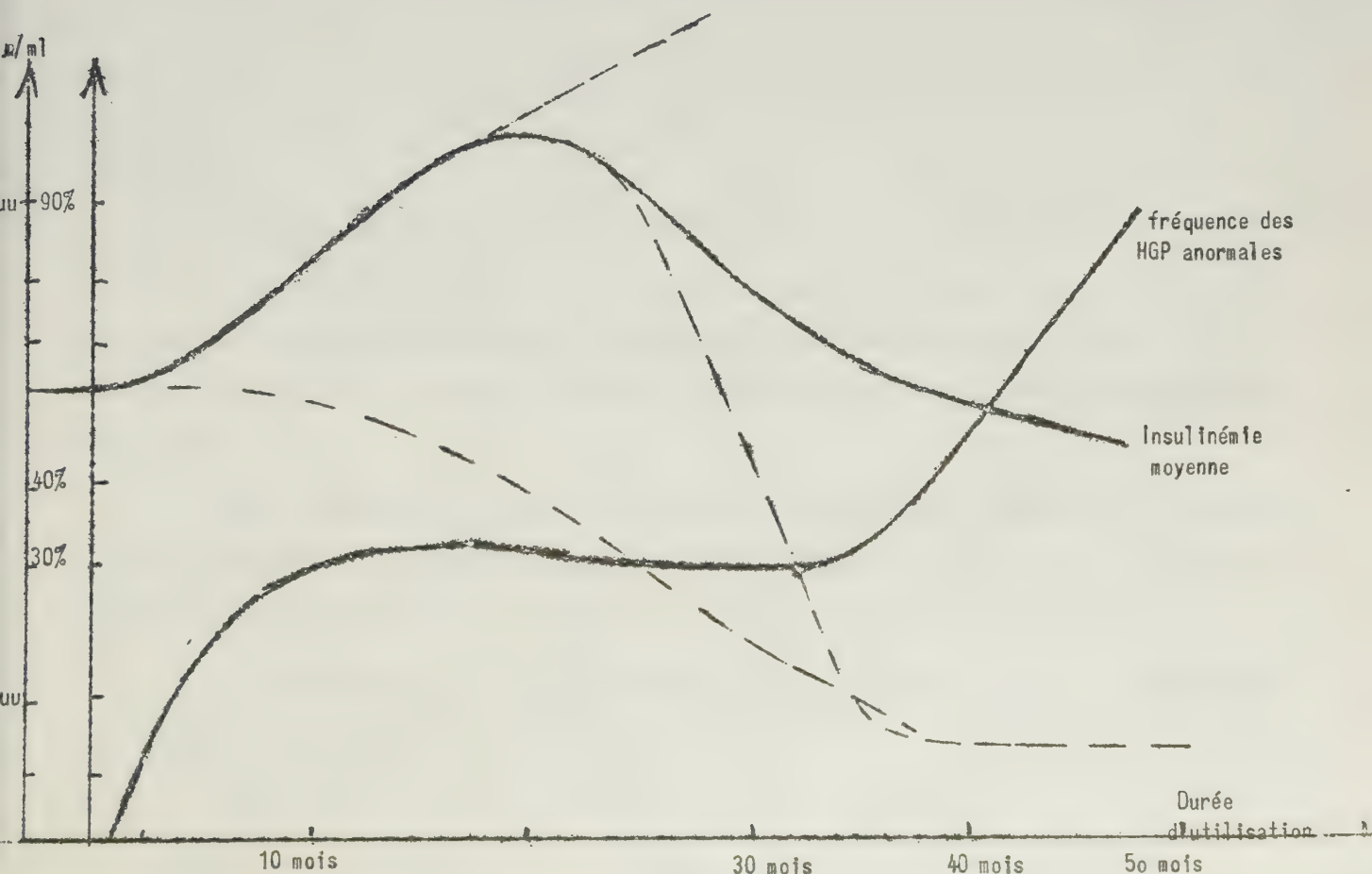
. la chute de l'insulinémie survient au contraire en même temps que l'augmentation brutale de la fréquence des atteintes.

. à partir du trentième mois aucune corrélation statistique valable ne peut plus être trouvée entre l'insulinémie et la fréquence ou l'intensité des atteintes de l'H.G.P. alors que cette corrélation est certaine dans les 12 premiers mois d'utilisation.

. enfin à partir du 40ème mois, la dispersion des résultats de l'insulinémie est extrême : certains chiffres n'ont pas cessé de s'élever,

Durée d'utilisation de l'Enovid	Durée moyenne	% d'H.G.P. anormales	Glycémie moyenne à la 2 ^e heure	Valeurs extrêmes	Insulinémie moyenne à la 2 ^e heure	Valeurs Extrêmes
0 (15 témoins)		0 %	0,81 g/l		61 /mm	49 - 73
2 à 12 mois (12 sujets)	8 mois	33,3 %	114,3	76 - 174	74,1 (10 dosages)	24 - 140
12 à 30 mois (8 sujets)	21 mois	37,5 %	109,0	72 - 144	97,8 (5 dosages)	52 - 140
30 à 40 mois (14 sujets)	36 mois	35,7 %	112,8	77 - 140	65,6 (8 dosages)	10 - 140
40 à 60 mois (9 sujets)	48 mois	88,8 %	145,3	104-190	54,1 (6 dosages)	10 - 178

Ce schéma indique la variation en fonction de la durée d'utilisation de l'Enovid, de l'insulinémie mesurée à la 2^eme heure de l'H.G.P. et dont les valeurs s'écartant le plus de la moyenne sont représentées en pointillés, et d'autre part, du pourcentage d'H.G.P. anormales.



d'autres n'ont pas cessé de diminuer sans subir d'augmentation préalable, d'autres encore ont d'abord subi la même élévation que ceux de la moyenne des sujets puis se sont ensuite effondrés très rapidement. Les résultats de 4 sujets illustrent ces tendances :

Initiales du sujet	Enovid utilisé depuis	Insulinémie au cours de l'HGP Uu/ml				Glycémie à la 2e heure de l'H.G.P.
		0	1/2 heure	1 heures	2 heures	
A.L.	46 mois	12		154	<u>178</u>	190
O.R.	32 mois	11	38	13	<u>10</u>	96 (glycémie à jeun:104)
P.O.	30 mois	11		48	72	115
	44 MOIS	10	<u>10</u>	<u>13</u>	<u>11</u>	<u>187</u>
R.U.	38 mois	14		54	118	98
	47 mois	10		52	34	87
	51 mois	10	32	25	<u>15</u>	<u>122</u>
RU après 1 mois d'interruption de l'Enovid.		12	96	30	47	84

3 - Les mêmes techniques sont utilisées chez 9 femmes et 3 hommes qui reçoivent cette fois la fraction oestrogénique de l'Enovid, le mestranol, à la dose de 0,075 mg par jour, pendant 2 à 10 mois avec une utilisation moyenne de 5 mois.

Dans 8 cas sur 12, l'H.G.P. devient anormale, cependant 4 des sujets, qui sont traités pour ostéoporose, ont plus de 50 ans, ce qui rend ininterprétables les résultats de leur H.G.P. (4). Restent donc 4 cas sur 8 soit 50 %.

A la 2eme heure, la glycémie moyenne est de 121,1 g/l et l'insulinémie moyenne à 75,5 μ u/ml.

Les résultats moyens obtenus avec 5 mois de mestranol comportent sensiblement plus d'anomalies que ceux obtenus avec l'Enovid. Il y a à cela, 3 explications possibles :

- la série envisagée est particulièrement peu nombreuse et n'est peut être pas représentative de la population générale.

- la durée d'utilisation moyenne de 5 mois est inférieure à la période où se produisent les normalisations spontanées, qui peuvent donc encore survenir.

- l'administration de mestranol est faite 28 jours sur 28, alors que celle d'Enovid ne l'est que 20 sur 28.

De ces différentes études, on peut donc tirer les conclusions suivantes :

- 1 - Les contraceptifs oraux perturbent la tolérance au glucose chez des femmes qui avaient, avant leur emploi, une H.G.P. et un test cortisone-glucose normaux.

- 2 - La fréquence et l'intensité des troubles augmentent avec la durée du traitement contraceptif entre 0 et 60 mois d'utilisation.

Cette augmentation n'est pas linéaire mais se fait plus rapidement entre 0 et 10 mois et entre 40 et 60 mois.

- 3 - Au cours de la première année d'utilisation des contraceptifs oraux, l'augmentation du taux de l'insuline plasmatique reste grossièrement proportionnelle à l'élévation de la tolérance au glucose, ce qui ne permet pas d'attribuer les anomalies constatées à une diminution de la sécrétion d'insuline et suggère au contraire que la modification de l'insulinémie est secondaire à l'élévation de la glycémie.

Il est même tentant d'imaginer une relation entre l'élévation de l'insulinémie d'une part, et les régressions spontanées observées pendant la pre-

mière année, ainsi que la stabilisation relative de la fréquence des atteintes entre le 10e et le 40e mois d'autre part, puis entre la diminution de l'insulinémie et l'accroissement brutal du nombre et de l'intensité des troubles de la tolérance au glucose.

4 - La fraction oestrogénique du composé contraceptif, qui est capable à elle seule de reproduire les mêmes troubles avec la même intensité et la même fréquence, paraît bien être au moins la responsable principale de ces anomalies.

Ces altérations du métabolisme des hydrates de carbone semblent donc faire courir 3 sortes différentes de risques :

1) - quand le taux d'insuline plasmatique reste élevé, il semble bien capable d'induire des obésités qui comportent en elles mêmes leur risque propre mais qui sont beaucoup plus dangereuses chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, parce qu'elles augmentent de façon brutale la fréquence des accidents thrombo-emboliques, comme nous le montrons plus loin.

Il existe de bonnes corrélations statistiques entre l'élévation de l'insulinémie et la prise de poids au cours du traitement de 1 an, dans la population étudiée par SPELLACY, bien que le poids moyen n'ait pas varié (65 kg 4 avant Enovid, 63 kg 9 après) (1).

De plus cet hyperinsulinisme peut peut-être accélérer un terrain pré-disposé la survenue d'un authentique diabète clinique.

2) - Dans les cas où l'insuline plasmatique s'effondre, soit progressivement soit après une phase d'élévation, de durée et d'intensité variables, on peut se demander s'il ne s'agit pas de l'épuisement de la production pancréatique de l'insuline, dont la précocité dépend en partie du terrain.

Il est en effet difficile de considérer comme une adaptation physiologique la disparition de la réponse insulinique au stimulus glycémique, alors que dans certains cas les troubles de l'H.G.P. s'aggravent.

- d'autre part, ces anomalies de l'H.G.P., du test cortisone-glucose et de l'insulinémie sont comparables à celles qui se produisent chez certains sujets au cours de la grossesse (5), et l'on sait que dans ces cas les grossesses fréquentes accélèrent la survenue d'un diabète clinique, qui peut même apparaître en 1 à 7 ans, chez certaines femmes qui ont eu une simple H.G.P. anormale pendant leur grossesse (2).

Or, le terrain qui prédispose aux troubles du métabolisme des hydrates de carbone pendant la grossesse, est le même que celui qui produit cet effet sous traitement contraceptif oral, comme le montrent les corrélations statistiques précises entre, d'une part, les anomalies de l'hyperglycémie provoquée sous contraceptifs oraux et, d'autre part, les antécédents d'anomalies de même type durant une grossesse précédente ou d'accouchements d'enfants de plus de huit livres (1) et (2).

Par contre, la corrélation avec les antécédents familiaux de diabète semble discutable : elle existe pour WYNN(12), mais SPELLACY ne la retrouve pas, ce qui laisserait alors supposer l'existence au moins partielle d'une forme particulière de diabète induit par les oestrogènes.

- On voit donc que le risque de survenue d'un diabète clinique sous contraceptifs oraux, dans certains cas prédisposés, n'est pas du tout négligeable. Cependant :

a) - Les doses d'oestrogènes utilisés dans les contraceptifs oraux sont moindres que celles produites pendant la grossesse, et les oestrogènes synthétiques n'ont pas obligatoirement la même efficacité que les hormones naturelles pour l'induction de ces troubles, comme pour ceux portant sur l'excrétion biliaire où des hormones naturelles ont un effet 4 fois supérieur à celui du mestranol.

b) - Les contraceptifs oraux sont prescrits 20 jours sur 28 et cela représente probablement également une différence importante avec une grossesse, puisque les délais de normalisation complète après arrêt de la théra-

peutique sont en général très courts, inférieurs à 1 mois. Dans un des cas les plus inquiétants cité plus haut, où après 51 mois d'Enovid la réponse insulinoïque était devenue presque nulle, au bout d'un mois d'interruption de l'Enovid, l'H.G.P. était normale et la réponse insulinoïque normale basse. (Dans un seul des cas décrits, au contraire, l'H.G.P. n'était pas encore parfaitement normalisée 22 mois après l'interruption d'un traitement de 50 mois d'Enovid).

c) - Au cours de la grossesse, il existe une hypersécrétion d'A.C.T.H. avec augmentation du cortisol libre (14) qui peut à elle seule révéler un diabète infra-clinique par un trouble de l'hyperglycémie provoquée pendant la durée de la grossesse. Cette augmentation du taux de cortisol libre majore en effet les troubles de la tolérance au glucose, de la même manière que le test cortisone-glucose devient anormal avant l'H.G.P. quand un état prédiabétique évolue vers un diabète clinique (4).

Au contraire, avec les contraceptifs oraux, il n'existe pas d'hyper-sécrétion d'A.C.T.H. et l'augmentation constatée du taux de cortisol plasmatique est faite uniquement de cortisol lié aux protéines vectrices, biologiquement inactif. Cette cause importante d'aggravation des diabètes infra-cliniques pendant la grossesse n'existe donc pas avec les contraceptifs oraux.

3 - L'augmentation permanente mais modérée de la tolérance au glucose accompagnée d'une insulinoémie normale basse, qui semble concerner 80 % environ de la population après 50 mois d'utilisation, constitue un risque dont l'importance exacte est pour l'instant impossible à apprécier, parce que les statistiques actuelles concernent une durée d'utilisation et un nombre de sujets beaucoup trop limités pour pouvoir conclure.

Il paraît cependant très faible pour les raisons suivantes :

- le risque principal reste celui d'un épuisement pancréatique.

Il semble faible puisque l'insulinoémie redevient normale basse en conservant une réponse courte et peu intense au stimulus glycémique, ce qui peut être considéré comme une adaptation physiologique.

- les complications dégénératives que comporte la maladie diabétique, sont en relation directe bien que mystérieuse avec le terrain diabétique et ne sont pas du tout obligatoirement dépendante d'un trouble isolé de la glycorégulation.

- parmi les sujets qui présentent spontanément, en dehors de toute thérapeutique, un diabète latent, le passage au stade de diabète clinique n'est pas non plus obligatoire et c'est l'aggravation progressive d'une rapidité variable de la tolérance au glucose qui signe l'évolution.

- aucune augmentation de la fréquence du diabète n'a jusqu'à présent été signalée par aucun auteur parmi la population des utilisatrices de contraceptifs oraux.

- HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

- Altération hépatique ?

- WYNN et DOAR ont étudié 35 femmes présentant une tolérance au glucose accrue sous traitement contraceptif oral (1,2). Dans aucun cas, ils n'ont trouvé d'altération hépatique décelable.

- Dans les cas d'atteinte hépatique confirmée sous contraceptifs oraux, une anomalie de l'H.G.P. n'a jamais été signalée.

- Rôle des glucocorticoïdes ?

- Pratiquement tous les auteurs s'accordent à dire que si le niveau total du cortisol plasmatique est augmenté par les oestrogènes, le cortisol libre seul biologiquement actif n'est pas modifié (12)

- TAIT et BURSTEIN concluaient en 1964 qu'il "n'existe aucun signe ou symptômes d'hypercorticisme chez les femmes traitées par les oestrogènes alors qu'il en existe pendant la grossesse". La différence tient très probablement à ce que la grossesse est considérée dans une certaine mesure comme un stress (18) et s'accompagne d'une hypersécrétion d'A.C.T.H. qui

n'existe pas dans les traitements oestrogéniques qui se contentent de modifier le taux des protéines vectrices.

- Rôle de la S.T.H. ?

1) - En 1965, FRANTZ et RABKIN ont signalé que l'administration d'oestrogènes élevait le taux d'hormone somatotrope (S.T.H.) chez les sujets à jeun (7), et GARCIA et LINFOOT confirment ces résultats (8).

SCHALCH et REICHLIN chez le rat, et UNGER (10), puis KOHLER (11) chez l'homme, notent même une différence du taux de S.T.H. à jeun, entre les deux sexes : ce taux est plus faible chez le mâle.

2) - SPELLACY et collaborateurs (6) mesurent chez 26 femmes le taux de S.T.H. plasmatique, à jeun, puis sous hypoglycémie à l'insuline, avant et après 3 mois d'Enovid. Il existe une différence significative entre ces taux et en particulier pour les valeurs à jeun.

	C O N T R O L E		T E S T	
	Glycémie	S T H	Glycémie	S T H
à jeun	0,80	8	0,78	28
1/4 d'heure	0,42	8	0,46	24
1/2 d'heure	0,22	11	0,23	48
1 heure	0,38	55	0,42	71
2 heures	0,59	48	0,65	74
3 heures après injection d'insuline	0,74	18	0,76	30

- On constate de plus une certaine résistance à l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

- La S.T.H. dont le taux circulant est augmenté par les oestrogènes pourrait avoir un effet antagoniste de celui de l'insuline, tant au cours de l'hyper que de l'hypoglycémie provoquée.

Le mécanisme d'adaptation consisterait alors dans un premier temps en une augmentation importante du taux d'insuline plasmatique, puis secondairement en une diminution de l'efficacité du stimulus glycémique sur la sécrétion d'insuline.

3) - La S.T.H. est bien capable d'induire des troubles du métabolisme des hydrates de carbone du même type que ceux décrits sous l'effet des contraceptifs oraux :

- HOLLOBAUGH et collaborateurs testent 7 sujets qui ont une H.G.P. par voie veineuse normale :

4 heures 1/2 après l'injection d'une préparation de S.T.H., les H.G.P. sont refaites. Elles montrent une augmentation de la tolérance au glucose avec une élévation de 94 % de la demi-vie du glucose, et une augmentation de 122 % des acides gras libres qui est également retrouvée comme nous allons le voir, au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux.

- Chez des rats porteurs de tumeurs sécrétantes en STH, le taux d'insuline plasmatique augmente en même temps que le taux de STH à jeun (16).

- Chez 10 cas de syndrome de Turner, 8 ont un taux de STH plasmatique sous hypoglycémie à l'insuline augmenté de 5 à 20 fois.

L'H.G.P. est perturbée chez 7, et un a un diabète clinique. Chez les 8 l'insuline plasmatique est abaissée. Ces femmes sont âgées de 16 à 44 ans.

- Les troubles du métabolisme des glucides dans l'acromégalie et dans le diabète expérimental de Young, sont bien connus, mais leurs as-

pects sont caricaturaux, le taux anormal de STH étant bien supérieur à celui induit par les contraceptifs oraux.

Il existe donc des arguments solides pour rendre l'élévation de la STH responsable des troubles du métabolisme des glucides, et nous allons montrer que certaines anomalies du métabolisme des lipides pourraient également lui être imputées.

- CONCLUSIONS PRATIQUES -

1 - Les contraceptifs oraux doivent être interrompus si le poids du sujet dépasse les données standards, compte tenu de l'âge et de la conformation, que ce soit en plus ou en moins.

2 - Il est prudent de pratiquer tous les 2 ans une glycémie post-prandiale ou mieux, une glycémie 2 heures après l'absorption à jeun de 100 g de glucose, une alimentation riche en hydrates de carbone ayant été prescrite pendant les 3 jours précédents.

Une glycémie dépassant 1,40 g dans cette dernière condition, fera prescrire un arrêt thérapeutique de 2 mois avec nouveau contrôle à la reprise du traitement.

3 - Le terrain prédisposé est pratiquement le seul à comporter une véritable risque pouvant entraîner la contre-indication définitive du contraceptif ou tout au moins une surveillance stricte d'utilisation.

Une glycosurie, une H.G.P. anormale pendant la grossesse, la mise au monde d'un enfant de plus de quatre kilos, lui sont directement liés.

Les antécédents familiaux de diabète sont une notion peut être moins utile.

- (1) - Glucose and Insulin Alterations after one year of combination-type oral contraceptive treatment.
W.N. SPELLACY, K.L. CARLSON, S.A. BIRK and S.L. SCHADE
Metabolism vol. 17, n°6, 1968
- (2) - Ovulatory suppressants, Estrogens and carbohydrate Metabolism
Z. JAVIER, H. GERSHBERG and M. HYLSE
Metabolism, vol. 17, n°5, 1968
- (3) - An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone.
S.S. FAJANS and J.W. CONN
Diabètes 3, 296, 1954
- (4) - Comment reconnaître et traiter précocement un trouble de la glyco-régulation.
G. COLLIN de l'HORTET et J.P. BERCOVICI
Vie Médicale, 48, janvier 1968
- (5) - Insulin-like activity in serum during pregnancy
N.H. LEAKE and R.L. BURT
Diabetes, 11 - 419, 1962
- (6) - Human growth hormone levels in normal subjects receiving and oral contraceptive.
W.N. SEPLLACY, K.L. CARLSON, S.L. SCHADE
J.A.M.A. vol. 202, n°2, 1967
- (7) - Effets of Estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone.
A.G. FRANTZ, and M.T. RABKIN
J. Cli. Endoc. 25-1470, 1965
- (8) - Plasma growth hormone variations in normal adultes
T.F. GARCIA and J.A. LINFOOT
Clin. Res. 14 - 131, 1966
- (9) - Radio immunoassay of human Growth Hormone using ion Exchange resin
L. LAZARUS and J.D. YOUNG
J; Clin. Endro. 26-219, 1966
- (10) - Fasting levels of growth hormone in men and women
R.H. UNGER and all.
Nature 205 - 804, 1965

- (11) - Effect of pyrogen on blood levels of pituitary trophic hormones
P.O. KOHLER and all.
J. Clin. Endoc. 27-219, 1967
- (12) - Some effects of oral contraceptive on carbohydrate metabolism
W.WYNN, J.W.H. DOAR, Lancet 2, 775, 1966
- (13) - Endocrine properties and oral contraceptives
V.A. DRILL
Metabolism 14 - 295, 1965
- (14) - Thrombo embolism and oral contraceptive therapy
N.E. PITTS
Intern. J. of fertility vol 11, n° 1, 1966
- (15) - The diabetogenic action of human Growth Hormone
S.L. HOLLOBAUGH, M. TZAGOURNIE, R.L. FOLK, F.A. KRUGER
G. J. HAMWI
Metabolism, vol. 17, n° 6, 1968
- (16) - An experimental model of acromegaly
J.M. MARTIN, K. ABERBLUM, G.L. GARAY and D.P. CHATTO
PADHYAY
Congrès de Mexico, 1968
- (17) - Sécrétion of Growth Hormone and insulin in Turner's syndrome
MELANI, NEUBAUER, SCHOFFLING, PFEIFFER
Congrès de Mexico, 1968
- (18) - J. BOTELLA LLUSIA
J. Obst. Endic, 111-119, 1961

PERTURBATIONS DU METABOLISME DES LIPIDES.

Certaines perturbations du métabolisme lipidique sous l'influence des contraceptifs oraux ont été décrites en 1966 par AURELL, et CRAMER, puis par WYNN et DOAR.

- PINCUS en 1965 (1), n'avait trouvé aucune modification lipidique significative chez 41 sujets utilisant l'Enovid depuis 1 an, non plus que BRODY en 1966 (3) chez 10 femmes utilisant l'Anovlar et le Volidan.

- au contraire, AURELL et collaborateurs (2) mesurent une augmentation du cholestérol, des phospholipides, des triglycérides, et des lipoprotéines de basse densité chez 8 femmes de 18 à 37 ans utilisant l'Anovlar.

- WYNN et collaborateurs (4) comparent les résultats de 102 femmes traitées par différents contraceptifs oraux (Ovulen, Metrulen, Conovid, Anovlar), depuis plus de 3 mois, à ceux de 75 femmes de même âge et parité qui servent de contrôle, et obtiennent les résultats suivants :

	C O N T R O L E S			T E S T S		
	20 à 29 ans	30 à 39 ans	Chiffre maximum	20 à 29 ans	30 à 39 ans	Chiffre maximum
Cholestérol	181 mg/100ml	196		198	207	
Triglycérides	60 mg/100ml	66	131	1107	112	250

- la discrète élévation du taux moyen de cholestérol sanguin, dans les deux catégories d'âge des utilisatrices n'est pas statistiquement significative compte tenu de la dispersion des résultats.

- L'augmentation du taux de triglycérides est au contraire significative et 31 % des sujets tests ont un taux de triglycérides supérieur à 131 mg/100 ml, valeur la plus élevée du groupe contrôle.

- Les mêmes auteurs (4) comparent les taux de lipoprotéines, séparées selon leur coefficient de flottation (Sf) de trois groupes différents :

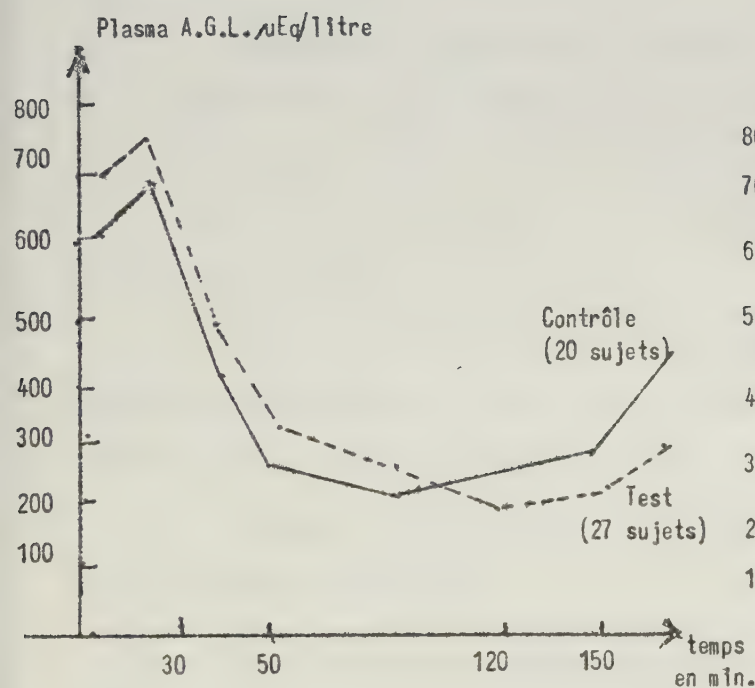
. un groupe de 51 hommes et un groupe de 120 femmes ayant un bilan lipidique normal et ne subissant aucune thérapeutique.

. et un troisième groupe de 43 femmes utilisant l'Ovulen, le Metrulen, le Conovid, ou l'Anovlar depuis plus de 4 mois.

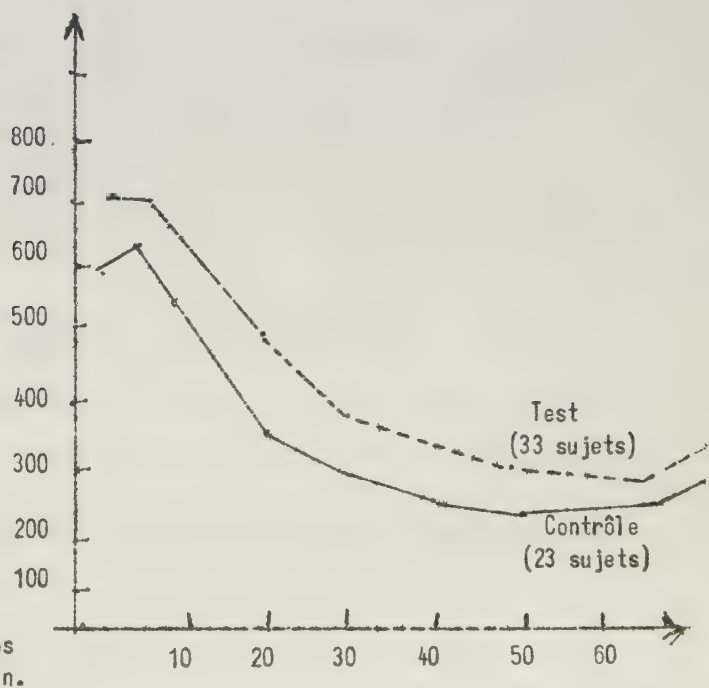
	CONTROLES HOMMES (51)	CONTROLES FEMMES (120)	GROUPE TEST (43)
Age moyen	∞ 27 ans	22 ans	29 ans
Sf 0 - 12	274	<u>262</u>	<u>326</u>
12 - 20	35	48	54
20 - 100	77	<u>44</u>	<u>74</u>
100 - 400	51	<u>9</u>	<u>22</u>

- On voit donc que l'emploi des contraceptifs oraux semble augmenter de façon significative le taux plasmatique des lipoprotéines de basse densité (Sf 0-20) et de très basse densité (SF 20-400) et que cette modification tend à faire disparaître la différence qui existe normalement entre la femme avant la ménopause et l'homme de même âge.

- Enfin, les acides gras libres sont augmentés à jeun et sous hyperglycémie provoquée à la fois par voie orale et par voie veineuse. L'hyperglycémie provoquée entraîne normalement une chute du taux des acides gras libres circulants, mais cette chute est moins rapide et part d'un niveau plus élevé dans la population test utilisant les contraceptifs oraux que dans la population du contrôle de même âge qui ne les utilise pas (5).



H.G.P. par voie orale



H.G.P. par voie veineuse

Le risque que fait courir l'augmentation des acides gras libres et des triglycérides d'une façon directe, paraît négligeable à ce niveau, et dans les hypertriglycéridémies, les pancréatites, en particulier, ne sont observés qu'avec des taux circulants très supérieurs.

La modification des lipoprotéines plasmatiques est un peu plus inquiétante, dans la mesure où elle tend à rapprocher le profil lipidique de l'homme et de la femme.

Or la fréquence des accidents occlusifs vasculaires, secondaires à l'athérosclérose est nettement moindre chez la femme avant la ménopause que chez l'homme de même âge, et la survenue de la ménopause fait au contraire disparaître cette différence.

Ainsi, "l'index athérogénique" proposé par DE LALLA et GOFMAN (11) qui est égal à $= 0,1 \text{ (Sf } 0-12) + 0,175 \text{ (Sf } 12-400)$ est-il augmenté par l'utilisation des contraceptifs oraux.

Cependant même si ces modifications correspondaient effectivement à une augmentation de la fréquence des accidents athéromateux, elles ne feraient qu'exposer la femme non ménopausée au même risque que l'homme de même âge, et ce risque reste très faible pour la majeure partie de la population en âge d'activité génitale.

Au contraire le risque devient probablement considérable sur une partie prédisposée de la population, celle qui est atteinte d'hyperlipidémie, que ce soit des hyperlipidémies mixtes ou les hypercholestérolémies familiales.

D'après J. L. de GENNES ces affections atteindraient environ 3 % de la population générale (6).

Dans les deux seuls cas mondiaux où un bilan lipidique complet ainsi qu'une enquête familiale, aient pu être effectués chez des femmes jeunes ayant présenté un accident vasculaire cérébral sous contraceptifs oraux, une hypercholestérolémie familiale a pu être mise en évidence par J. L. de GENNES (6) et (7) et collaborateurs.

Nous exposerons ces faits plus en détail au chapitre des accidents thrombo-emboliques imputables aux contraceptifs oraux, mais il convient de signaler tout de suite que sur ce terrain prédisposé des accidents vasculaires cérébraux entraînant des conséquences neurologiques très graves peuvent survenir chez des femmes jeunes après un traitement contraceptif oral de très courte durée.

- HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

WYNN et DOAR n'ont pu trouver trace dans la littérature d'une description des effets des oestrogènes sur le métabolisme lipidique chez la femme avant la ménopause.

- Après la ménopause chez la femme, et chez l'homme les oestrogènes:

- . diminuent les lipoprotéines de basse densité (L.D.L.)
- . augmentent les lipoprotéines de haute densité (H.D.L.)

(RUSS et coll. 1955, OLIVER et BOYD 1956)(12)(13).

- . diminuent le taux de cholestérol sanguin (FURMAN 1958)(14)
- . augmentent le taux des triglycérides plasmatiques. (ROBIN-

SON et LE BEAU 1965)(15).

- La progestérone n'a aucun effet décelable sur les lipides circulants (ENGELBERG et GLASS 1955, OLIVER et BOYD 1956, SVANBORG et VIKROT 1966) (16)(17)(18).

- Les androgènes :

- . augmentent les lipoprotéines de basse densité (L.D.L.)
- . diminuent les lipoprotéines de haute densité (H.D.L.)
- . ne modifient ni les triglycérides, ni le cholestérol

(ROBINSON et coll. 1964)(10).

Cet effet est nettement accentué par les corps méthylés en C 17 (ou éthynyl en 17 α).

Si l'on ajoute des androgènes à un traitement oestrogénique, on inverse complètement l'effet des oestrogènes avec des doses relativement faibles d'androgènes : 10 mg de méthyl testostérone inversent l'effet obtenu par 1 mg quotidien d'éthinyl oestradiol.

	OESTROGENES	PROGESTERONE	ANDROGENES
L.D.L.	↘	=	↗
H.D.L.	↗	=	↘
Cholestérol	↘	=	=
Triglycérides	↗	=	=

I - Les lipoprotéines sont modifiées non pas dans le sens oestrogénique mais dans le sens androgénique.

Or, tous les progestatifs de synthèse utilisés dans cette expérimentation, le noréthynodrel pour le Conovid, l'éthinodiol diacétate pour l'Ovulen et le Métrulen et surtout le noréthindrone pour l'Anovlar, ont une activité androgénique certaine bien que d'intensité inégale. V. DRILL (8) mesure cette composante androgénique de différents progestatifs de synthèse, en testant leur activité sur le poids de la prostate de rats castrés, sur le poids du releveur de l'anus de rats castrés, sur la masculinisation du fœtus femelle du rat, et, chez la femme, sur les cas cliniques de masculinisation du fœtus et la production de sébum.

Le propionate de testostérone pris comme référence aurait un effet chiffré par 100.

	ACTIVITE	EXPERIMENTALE		ACTIVITE	CLINIQUE
	Prostate du rat	Releveur de l'anus	Masculinisation du foetus	Masculinisation du foetus	Production de sébum
Noréthynodrel (Enovid; Conovid)	0	0	+	0/54 enfants	diminuée
Noréthindrome (Ortho-novum)	1	2	+	17/53 enfants	augmentée
Acétate de Noré- thindrone. (Anovlar, Norlestrin)	4	2,5	+		
Ethinodiol diacé- tate. (Ovulen, Metrulen)	0	1			

- De plus tous les progestatifs de synthèse utilisés dans ce test ont un radical méthyl en C 17 et même pour un composé purement androgénique, la méthylation en C 17 augmente sensiblement le pouvoir de modification des lipoprotéines dans le sens masculin. Cette méthylation en C 17 n'est pas nécessaire à l'effet androgénique général ni aux modifications particulières des lipoprotéines, mais renforce à la fois ces deux effets.

- La responsabilité des progestatifs à activité androgénique partielle et méthylée en C 17 dans l'évolution des lipoprotéines vers un type masculin chez les utilisatrices de contraceptifs oraux paraît donc probable, et il est intéressant de constater qu'à partir de cette hypothèse les différentes données de la littérature deviennent plus cohérentes.

- PINCUS n'a pas constaté de modifications sensibles des lipoprotéines plasmatiques, mais il utilisait uniquement l'Enovid pour son expérimentation et le noréthynodrel, bien que méthylé en C 17 à une activité androgénique très faible.

- Au contraire AURELL avec l'Anovlar dont le progestatif est l'acétate de noréthindrone à activité androgénique forte, obtient une augmentation des lipoprotéines de basse densité.

II - L'augmentation du taux des acides gras libres peut être très bien le résultat de l'augmentation du niveau de la S.T.H. plasmatique sous l'influence des oestrogènes, comme nous l'avons signalé au chapitre des perturbations du métabolisme glucidique.

- WYNN et DOAR (5) ont contrôlé chez les mêmes sujets et au même moment, l'hyperglycémie provoquée et le taux des acides gras libres. Les perturbations surviennent en même temps et se font dans le même sens, soutenant l'hypothèse d'un mécanisme commun, celui de l'hypersécrétion de S.T.H. sous l'influence des oestrogènes.

III - L'augmentation des triglycérides est également liée aux perturbations du métabolisme des glucides : il existe une bonne corrélation statistique entre l'élévation des triglycérides et la prise de poids au cours du traitement par les contraceptifs oraux, mais cette prise de poids est également en relation statistique avec les troubles du métabolisme glucidique, comme nous l'avons vu au précédent chapitre.

- Si l'élévation des triglycérides est bien la conséquence de l'effet oestrogénique des contraceptifs oraux, puisque ni les androgènes ni la progestérone n'en modifient le taux, elle est donc également le plus souvent associée aux troubles glucidiques et à l'augmentation des acides gras libres, et il est tentant de voir dans ces modifications un mécanisme unique utilisant l'hypersécrétion de S.T.H. :

. les oestrogènes déclenchent l'hypersécrétion de S.T.H. qui se traduit par une augmentation de la S.T.H. plasmatique effectivement observée comme nous l'avons vu plus haut.

La S.T.H. augmente le taux d'acides gras libres circulants, ce qui est actuellement admis par tous.

Les mécanismes de synthèse hépatique des triglycérides sont strictement normaux, et ils augmentent leur activité devant l'afflux plus important d'acides gras libres.

Les possibilités de stockage hépatique des triglycérides étant très limitées en dehors de circonstances pathologiques précises portant sur le blocage de leur utilisation, ces triglycérides rejoignent la circulation sanguine où ils sont dosés à un taux plus élevé, à la fois sous leur forme première et sous leur forme de transport de lipoprotéines de très basses densités (V.L.D.L.).

- HAZZARD et collaborateurs ont étudié chez des femmes jeunes non obèses une augmentation de 20 % du taux de triglycérides plasmatiques après 14 jours de traitement par le Provest (acétate de médroxyprogestérone 10 mg éthynyl oestradiol 0,05 mg) (9).

Ils ont constaté une diminution de l'activité lipolytique post-héparinique non corrigée par l'apport d'insuline exogène, en même temps qu'une augmentation importante de l'insuline plasmatique immunologiquement dosable.

Nous connaissons cette augmentation du taux d'insuline plasmatique, mais la diminution de l'activité lipolytique post-héparinique n'est pas expliquée par ce qui précède.

- OKANO et collaborateurs (10) rapportent des faits qui pourraient servir à expliquer ce dernier point.

Ils ont observé que l'administration de gonadotrophine chorionique humaine (H.C.G.) dont les effets biologiques sont de type L.H. augmente bien la synthèse de la progestérone dans la glande ovarienne interstitielle chez la lapine, mais aussi déclenche au bout de 48 heures une augmentation sensible de l'activité lipolytique post-héparinique.

Si la L.H. augmente l'activité lipolytique post-héparinique du plasma, les contraceptifs oraux, et plus particulièrement les progestatifs, qui diminuent le taux de L.H. par le classique effet "feed-back" sont peut être la cause de la baisse de cette activité lipolytique observée par HAZZARD et collaborateurs.

Enfin WYNN et DOAR n'ont noté chez les différents sujets étudiés, aucun dysfonctionnement hépatique décelable par les tests standard.

On peut donc résumer ces différentes modifications lipidiques par le tableau suivant :

Fractions du contraceptif oral responsable	Modifications intermédiaires	Modifications lipidiques constatées sous contraceptifs oraux.
Oestrogènes	L.D.L. ↘	<u>L.D. Lipoprotéines</u> (type masculin) ↗
Progestatifs à effet androgénique partiel	L.D.L. ↗ ↗	
Progestatifs	L.H. ↘ → Activité lipolytique post-héparinique du plasma ↘	<u>Triglycérides</u> + (V.L.D.L.) ↗
Oestrogènes	S.T.H. ↗ → Acides gras libres ↗ → synthèse hépatique ↗	
Oestrogènes	S.T.H. ↗	<u>Acides gras libres</u> ↗

- CONCLUSIONS PRATIQUES -

- Pour éviter les accidents évoquant une athéromatose précoce, dont cependant les publications mondiales restent rarissimes, il paraît essentiel d'éliminer formellement avant toute prescription de contraceptifs oraux, la possibilité d'une hyperlipidémie familiale, d'abord par un interrogatoire soigneux, à la recherche d'antécédents familiaux d'hypercholestérolémie, d'accidents vasculaires particulièrement nombreux ou précoces, d'infarctus, d'artérite, et ensuite par un bilan lipidique simple comprenant au minimum un dosage du cholestérol et des lipides totaux, qui permet d'apprécier approximativement l'importance des triglycérides.

- L'existence d'une hyperlipidémie mixte ou d'une hypercholestérolémie familiale semble être une contre-indication formelle à l'emploi des contraceptifs oraux, compte tenu de la précocité et de la brutalité des accidents constatés au moins dans les deux cas cités plus haut.

- Cependant comme nous allons le montrer plus loin, ces accidents semblent devoir être rapportés plus aux modifications des facteurs de la coagulation qu'aux anomalies proprement lipidiques induites par les contraceptifs oraux.

- En dehors du cadre de ces maladies particulières, le risque encouru est de voir s'égaliser à long terme la fréquence des accidents athéromateux chez l'homme et la femme de même âge, alors qu'en dehors de l'utilisation des contraceptifs oraux, la femme avant la ménopause jouit d'une immunité relative. Cependant, non seulement il n'est pas certain que la modification des lipoprotéines plasmatiques soit le seul facteur en cause dans l'augmentation de fréquence des accidents athéromateux, et seule une étude statistique très étendue pourrait en apporter la preuve, mais encore, nous avons vu qu'il existe des arguments solides pour rendre responsable de la modification des lipoprotéines un groupe particulier de contraceptifs oraux : ceux dont le composé progestatif a une activité androgénique partielle, les autres pouvant être mis pratiquement hors de cause.

Les contraceptifs oraux, dont le composé progestatif a une action androgénique "forte" théoriquement suspecte d'un pouvoir athérogène, ne seront donc pas prescrits de façon continue et prolongée pendant plusieurs années.

oOo

- (1) - G. PINCUS
 Proceedings of the seventh international conference of planned parenthood.
 Singapore - 1963
- (2) - M. AURELL, K. CRAMMER, et G. RYBO
 Lancet 1 - 290, 1966
- (3) - S. BRODY, A.M. HOGDAHL, L. NILSSON, A. SVANBORG et O. VIKROT
 Acta medica Scandinavia 179-501 1966
- (4) - V. WYNN, J.W.H. DOAR, G.L. MILLS
 Some effects of oral contraceptives on serum lipids and lipoprote in Levels.
 Lancet 2 - 270, 1966
- (5) - V. WYNN et J.W. DOAR
 Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism
 Lancet 2 - 715 , 1966
- (6) - J.L. de GENNES, B. MAUNAND, M. SACKS et J. TRUFFERT
 Thrombose de la carotide interne après un seul cycle de contraceptifs oraux au 3e mois du post-partum chez une femme de 27 ans présentant une hyperlipidémie familiale.
 Société Médicale des Hop. de Paris, n° 10, 899, 1967
- (7) - F. THERVET , J.L. de GENNES, J.J. SCHNEIDER, D. BLANC et RAMBERT.
 Ischémie cérébrale aiguë chez une femme jeune et contraceptifs oraux.
 Bull. et mem. de la Soc. de Med. des Hôp. de Paris; n° 10, 909, 1967
- (8) - V. DRILL
 Endocrine properties and oral contraceptives
 Metabolism vol. 14, n° 3, part. 2 1965
- (9) - HAZZARD, SPIGER, BAGDADE, BIERMAN
 Mecanism for hypertriglyceridemia induced by oral contraceptive
 Congrès de Mexico, 1968
- (10) - K. OKANO, K. KOTOH, J. HANAI, H. HENDO, K. TANAKA
 Osaka University Medical School - Japan - Congrès de Mexico, 1968

- (11) - O.F. DE LALLA, J.W. GOFMAN
In "blood and other body fluids"
(ed. by D.S. Dittmer) Washington, p.65
- (12) - E.H. RUSS, H.A. EDER, D.P. BARR
Am. J. Med. 19-4; 1955
- (13) - M.F. OLIVER, G.S. BOYD
Circulation 13-82, 1956
- (14) - R.H. FURMAN, R.P. HOWARD, L.N. NORCIA, E.C. KEATY
Am. J. Med., 24 - 80, 1958
- (15) - R.W. ROBINSON, R.J. LE BEAU
J. Atheroscler. Res. 5 - 120 , 1965
- (16) - H. ENGELBERG, S.J. GLASS
Metabolism 4 - 298, 1955
- (17) - M.F. OLIVER, G.S. BOYD
Lancet II, 1273, 1956
- (18) - A. SVANBORG, O. VIKROT
Acta Med. Scand., 179-615, 1966
- (19) - R.W. ROBINSON, R.J. LE BEAU, W.D. COHEN
J. Clin. Endoc. 24 - 708, 1964

ACCIDENTS VEINEUX

Les accidents thrombo emboliques veineux sous contraceptifs oraux sont parmi les plus fréquemment évoqués, et sans doute ceux qui font poser en France le plus de contre-indications précises au traitement par la "pilule".

Pour évaluer l'importance de ce risque, les arguments statistiques sont évidemment déterminants. Ils sont malheureusement difficiles à obtenir à cause de l'imprécision du diagnostic des formes mineurs de thrombo-embolisme qui laissent une part importante d'interprétation à l'observateur et à cause du caractère rétrospectif d'un certain nombre de travaux effectués sur dossiers et non pas sur l'examen des malades elles-mêmes.

I - Les statistiques les plus précises sont celles qui évaluent la mortalité par maladie thrombo-embolique, les critères diagnostiques étant alors beaucoup plus sûrs.

Plusieurs travaux concernent des femmes de 15 à 44 ans atteintes de maladie thrombo-embolique idiopathique, c'est-à-dire ne présentant aucune des causes favorisantes connues : période post-opératoire, cancer, leucémie, grossesse, syndrome oedémateux et obésité importante.

Ces critères ne concernent que les travaux de la "Food and Drug Administration" et ont été sensiblement modifiés par les autres auteurs et en particulier par WINTER.

La mortalité pour les femmes répondant aux conditions citées et n'utilisant pas les contraceptifs oraux est de :

- a) - 8,4 cas/million d'après la "Food and Drug Administration".
- b) - 9,66 cas/million d'après le "National Center Health Statistics"

Chez les utilisatrices d'Enovid, la fréquence est de :

- c) - 9,8 cas/million (Food and Drug Administration)
- d) - 8,2 cas/million d'après l'enquête de WINTER.

On voit que ces chiffres ont une bonne concordance et qu'il n'existe pas de différence significative entre les utilisatrices et les non-utilisatrices d'Enovid, des femmes jeunes apparemment normales pouvant être atteintes d'accidents thrombo-emboliques de gravité variable sans qu'aucune cause précise puisse être retrouvée.

Les chiffres cités ont été obtenus de la façon suivante :

a) - La "Food and Drug Administration" a basé ses travaux sur les résultats de ses propres investigateurs et sur ceux fournis par 16 états des U.S.A. (1) pour l'année 1962. D'après WINTER, le chiffre de 8,4 cas/million d'accidents thrombo-emboliques mortels chez les femmes n'utilisant pas d'Enovid doit être en fait ramené à 10,7 cas/million, car le comité de la "Food and Drug Administration" ne disposait encore en 1963 que de 60 % des résultats concernant la population de 62 et l'analyse des résultats complets a permis à WINTER de recalculer ce chiffre (2).

b) - WINTER en utilisant les dossiers du "National Center for Health Statistics" concernant les années 1958 à 1962, a obtenu la mortalité de 9,66 cas par million pour la population générale (2).

c) - 13 cas d'accidents thrombo-emboliques "idiopathiques" mortels ont été dénombrés sur 1.370.000 utilisatrices d'Enovid en 1962 (1)

d) - 34 cas d'accidents thrombo-emboliques "idiopathiques" mortels ont été dénombrés sur 4.150.000 utilisatrices d'Enovid entre 1961 et 1963 par WINTER tous jours d'après les dossiers du National Center for Health Statistics" (2).

II - L'évaluation de la morbidité idiopathique de la maladie thrombo-embolique donne des résultats plus dispersés, mais encore intéressants.

Le caractère idiopathique de l'atteinte est nettement précisé par la plupart des auteurs qui éliminent de leurs statistiques toutes les causes considérées, par recoupement, comme favorisantes : anesthésie, infection, dénutrition, toxines bactériennes, production d'histamine, traumatismes artériels ou veineux, stase veineuse, deshydratation, attrition tissulaire, immobilisation des membres inférieurs, pression prolongée sur les creux poplités, anémie, hémorragie et obésité.

ULLERY retient même le port de ceintures ou sous-vêtements abdominaux très serrés.

Compte tenu de ces restrictions, les résultats obtenus chez des femmes non enceintes en période d'activité génitale sont les suivants :

- 916 cas/million (Saskatchewan Hospital Service Plan 1960) (30)
107 cas sur 116.684 sujets recensés.
- 655 cas/million (BURKET 1959)(2)
118 cas.

Chez les utilisatrices d'Enovid :

- 162 cas/million (WINTER) (2)
412 cas sur 2.709.000.

Ainsi TYLER en 1964 sur 5.000 utilisatrices de contraceptifs oraux ne note aucun accident thrombo-embolique (4).

Et la "World Health Organisation" conclut en 1965 qu'aucune responsabilité des contraceptifs oraux ne peut être mise en évidence dans les accidents thrombo-emboliques.

III - 3 statistiques anglaises publiées en mai 1967 et avril 1968 aboutissent apparemment à des résultats différents :

1 - Sous la responsabilité du "Collège of general Practitioners" (6);
29 médecins praticiens sélectionnent 147 cas pouvant être en rapport avec un accident thrombo-embolique, sur les critères suivants :

- âge de 15 à 49 ans,
- accident vasculaire cérébral ou hémorragie méningée (7 cas)
- accidents sur artériosclérose coronarienne, embolie ou thrombose artérielle (13 cas)
- phlébite, thrombo phlébite ou embolie pulmonaire (127 cas).

Ces 147 cas sont comparés à 294 témoins qui sont choisis par rapport à chacun des 147 premiers cas pour leur similitude d'âge, leur situation de famille, leurs antécédents de grossesse.

- Parmi les 147 femmes atteintes de manifestations thrombo-emboliques:
 - . 30 sont enceintes ou dans la phase puerpérale,
 - . 17 utilisent des contraceptifs oraux,
- Parmi les 294 témoins :
 - . 15 sont enceintes ou dans la phase puerpérale,
 - . 17 utilisent les contraceptifs oraux.

Les auteurs concluent donc que la grossesse et le post-partum augmentent de 6 fois le risque d'accident thrombo-embolique et que les contraceptifs oraux l'augmentent 3 fois.

Cette enquête a donc le mérite de chiffrer le risque d'atteinte thrombo-embolique sur la population générale, mais elle ne peut pas être comparée directement aux statistiques américaines, puisque la notion d'"idiopathie" n'y figure pas et qu'il n'est fait mention d'aucune autre cause favorisante que la grossesse et le post-partum.

2 - Le "Committee on Safety of Drugs" analyse 77 décès par embolie pulmonaire chez des femmes âgées de 20 à 44 ans (7) - (6).

Sur ces 77 décès, 26 ne présentaient aucune des "causes prédisposantes", suivantes : immobilité prolongée, chirurgie récente, H.T.A., diabète, cancer, antécédents de thrombo-embolisme, affection cardio-vasculaire ou sanguine.

Sur ces 26 cas, 16 utilisaient des contraceptifs oraux avant leur décès.

998 contrôles sont choisis pour leur similitude d'âge, d'activité sociale, de situation familiale, d'antécédents obstétricaux.

Ils permettent de conclure que pour une population comparable de 26 contrôles, 4,2 seulement utilisent les contraceptifs oraux.

Les auteurs concluent donc que les contraceptifs oraux augmentent de 4 fois les risques d'embolie mortelle.

Cependant cette statistique, pas plus que la précédente, n'est comparable à celle des auteurs américains, puisqu'il n'a pas pu être tenu compte à cause de l'insuffisance des indications sur le poids et la taille des sujets considérés, de la cause favorisant la plus fréquente dans la population générale, l'obésité, signalée avec un soin particulier par WINTER.

Cet auteur a établi la liste des facteurs prédisposants retenus dans les statistiques américaines, dans les cas d'accidents thrombo-emboliques mortels chez les utilisatrices d'Enovid (2).

Obésité	16 fois citée	Cervicité chronique	1 fois citée
Traumatisme	5 fois cité	Activité physique anormalement intense	1 fois citée
Chirurgie	5 fois citée	Position assise prolongée :	1 fois citée
Affection cardiaque :	3 fois citée	Antécédents de phlébite	1 fois cités
Varices :	3 fois citée	Antécédents d'embolie	1 fois cités
Cancer :	1 fois cité	Phase puerpérale :	1 fois citée
Atteinte hépatique	1 fois citée		
Infection :	1 fois citée		

Dans certains cas, ces facteurs différents peuvent, bien sûr, s'additionner.

3 - Le "Medical Research Council unit" analyse 58 cas de thrombo-embolisme (8)(6).

Il s'agit de femmes de 16 à 40 ans hospitalisées entre 1964 et 1966 pour phlébite, thrombo-phlébite, thrombose ou embolie de n'importe quelle veine (exceptées les veines cérébrales, coronaires, hépatiques, mésentériques) ou pour infarctus ou embolie pulmonaire.

Ces femmes n'ont aucune des causes prédisposantes suivantes :

- maladie aiguë ou chronique au moment de l'atteinte thrombo-embolique,
- grossesse depuis moins de 3 mois,
- intervention chirurgicale ou traumatisme ayant nécessité une hospitalisation récente.

De plus, elles ne sont pas ménopausées et n'ont pas subi d'intervention chirurgicale stérilisante.

116 témoins sont sélectionnés parmi les femmes de même âge, hospitalisées pendant la même période pour d'autres raisons qu'un accident thrombo-embolique.

Sur les 58 cas de thrombo-embolisme, 26 utilisaient des contraceptifs oraux.

Sur les 116 témoins, 10 seulement utilisaient les contraceptifs oraux.

Les auteurs concluent que le risque d'hospitalisation pour thrombo-embolisme est augmenté de 9 fois chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.

Cependant une enquête a été faite sur le poids et la taille des sujets considérés. Les documents hospitaliers utilisés étant insuffisants la plupart

des femmes ont pu être réinterrogées sur leurs mensurations au moment de l'accident thrombo-embolique. Les poids moyens des divers groupes sont comparés à des normes standard de sujets de même âge et de même taille, établies en 1962 sur une population anglaise (9) et les différences d'avec ces limites standard sont indiquées dans le tableau suivant :

	Utilisation des contraceptifs oraux		Poids moyen
	OUI	NON	
Thrombo-embolisme	+ 3,4 kg (24)	+ 6 kg (31)	+ 4,900 kg (55)
Contrôle	+ 3,3 kg (10)	+ 1,4 kg (103)	+ 1,500 kg (113)
Poids moyen	+ 3,4 kg (34)	+ 2,4 kg (134)	+ 2,600 kg (168)

(Les poids de 6 sujets ne sont pas connus).

Les chiffres indiqués entre parenthèses représentent le nombre de sujets concernés.

On voit donc :

- que tous les groupes de sujets concernés par cette enquête ont un poids supérieur aux limites standard déterminées récemment sur une population anglaise.

- si l'écart est faible pour la population de contrôle : + 1,500 kg il ne paraît pas contre plus négligeable pour la population atteinte de thrombo-embolisme : + 5 kg.

- Parmi les femmes qui font des accidents thrombo-emboliques, celles qui les font spontanément, sans utilisation de contraceptifs oraux, représentent le groupe dont le poids est le plus élevé. Ce groupe comprend 10 femmes atteintes d'obésité franche dont le poids excède de 12,7 kg ou plus les limites standards.

- L'utilisation des contraceptifs oraux semble ramener à un niveau nettement plus faible l'excès de poids compatible avec un accident thrombo-embolique. Cependant, cet excès nous paraît encore sensible.

- Dans cette zone de poids excessif dépassant de 3,500 kg les limites standards, l'utilisation des contraceptifs oraux paraît augmenter la fréquence des accidents thrombo-emboliques, et si l'on supprimait de cette enquête les groupes de sujets dont le poids moyen dépasse de 3,300 kg les limites standard, plus un seul accident thrombo-embolique ne serait observé.

Nous pensons donc voir dans le choix des populations étudiées, la raison de la différence des conclusions des travaux américains et anglais. Les premiers ont pris un soin extrême à sélectionner des accidents thrombo-emboliques véritablement idiopathiques en éliminant les cas où la plus faible circonstance favorisante puisse être retrouvée, en particulier l'excès de poids, signalé par tous comme redoutablement déterminant.

WINTER (2) sur plusieurs centaines de cas d'atteintes thrombo-emboliques non idiopathiques sous Enovid de gravité variable, a pu mettre en évidence une excellente corrélation avec l'excès de poids. Il a également montré comme nous l'avons vu plus haut que l'obésité était le facteur favorisant le plus souvent rencontré dans les cas d'embolie mortelle sous contraceptifs oraux.

BARKER et collaborateurs (10), COON et COLLIER (11) ont pu montrer qu'en dehors de l'utilisation des contraceptifs oraux, dans les accidents thrombo-emboliques post-opératoires en particulier, l'obésité était une cause favorisante importante, et cette notion est établie depuis longtemps.

L'intérêt principal de ces travaux anglais nous semble être non seulement d'avoir chiffré le risque d'accident thrombo-embolique pour une population soumise aux contraceptifs oraux très proche de la population générale, les causes favorisantes éliminatoires restant exceptionnelles, mais surtout de montrer qu'un faible excès de poids, bien avant l'obésité manifeste, augmente considérablement ce risque d'accident thrombo-embolique chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.

Moyennant quoi, les statistiques américaines apportant la preuve qu'en dehors de toute circonstance favorisante, y compris un faible excès de poids et non pas seulement une obésité extrême, les contraceptifs oraux n'augmentent pas le risque d'accidents thrombo-emboliques, paraissent toujours parfaitement valables.

- HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

- Action des composés contraceptifs :

1 - De nombreux auteurs ont établi d'une manière qui semble maintenant indiscutable que les contraceptifs oraux sont capables d'augmenter le taux de différents facteurs de la coagulation : les facteurs I, VII, VIII, IX et X (références (12), (13), (14), (15), (16)).

L'augmentation du facteur II n'est pas admise par tous.

Il existe également pour certains une augmentation du nombre des plaquettes sanguines (17) et l'exploration de la coagulation donne d'après MILLER, LEE et RITZ les résultats suivants :

Temps de saignement :	pas de modification significative
-----------------------	-----------------------------------

Plaquettes :	↗
--------------	---

Temps de coagulation plas-	
matique en tube siliconé	

(∧ temps de Howell) :	=
-----------------------	---

Temps de Quick :	=
Temps de thromboplastine :	=
Mesure de la Proaccélérine (V) :	=
Test Prothrombine et Proconvertine (VII) :	↗
Mesure de la Prothrombine :	= (ou ↗ pour certains auteurs (16))
Consommation de la Prothrombine :	=
Fibrinogène (I)	augmentation faible en moyenne, mais sensible dans environ 40 % des cas
Temps de Thrombine :	↘
<u>Activité protéolytique du plasma :</u>	↘

L'activité fibrinolytique du plasma est diminuée pour FEARNLEY (18) MEYLER, PHILIPS (19). Elle est augmentée au contraire pour BREHM et pour DONAYRE et PINCUS (15).

Ces travaux apparemment contradictoires ne se différencient pas tant par le type de contraceptifs employé que par la durée du traitement suivi avant le contrôle des différents facteurs de la coagulation. Ainsi, les sujets de MILLER et collaborateurs sont testés après 3 mois de thérapeutique contraceptive, alors que ceux de DONAYRE et PINCUS le sont après plus d'un an de traitement.

Cette explication cadrerait assez bien avec le fait que souvent les accidents thrombo-emboliques surviennent très tôt après le début du traitement contraceptif, en général dans les 6 premiers mois.

Ainsi, dans un premier temps d'utilisation des contraceptifs oraux, il y aurait non seulement une augmentation des facteurs I, VII, VIII, IX et X mais, en plus, une diminution de l'activité fibrinolytique du plasma et peut être une augmentation de la prothrombine, puis dans un deuxième temps, l'activité fibrinolytique subirait au contraire une augmentation pouvant être considérée comme une adaptation à l'élévation des risques de coagulation.

L'augmentation des facteurs I, VII, VIII, IX et X correspond bien, de toute façon, à une augmentation in vitro de la coagulabilité sanguine.

JOHNSON (21) a pu montrer que les oestrogènes seuls pouvaient induire de telles perturbations et PHILLIPS (19) a obtenu des résultats semblables non seulement avec les oestrogènes, mais aussi avec les progestatifs "19 nor" qui ont précisément une transformation métabolique partielle de 0,3 à 3 % selon les composés, en oestrogènes biologiquement actifs.

D'autres travaux récents semblent avoir largement confirmé ces résultats (28), (29), (30), (31).

2 - Il existe, d'autre part, un certain degré de dilatation veineuse qui entraîne une stase relative par un effet purement progestatif (22), (3), (32).

La progestérone et les progestatifs de synthèse sont capables de diminuer le tonus veineux d'une façon équivalente pour les membres supérieurs et inférieurs, donc indépendamment de l'augmentation de la pression veineuse.

Cette stase relative entraîne au début de la thérapeutique par les contraceptifs oraux une augmentation passagère et discrète de l'adhésivité plaquettaire qui disparaît ensuite rapidement avec la prolongation du traitement (3). Ce mécanisme intervient certainement dans la précocité de l'apparition des accidents thrombo-emboliques sous contraceptifs oraux.

La diminution du tonus veineux peut avoir de plus, un effet non négligeable en aggravant des varices préexistantes ou en dévoilant des insuffisances des valvules veineuses chez des sujets jeunes.

Modifications au cours de la grossesse :

1 - Ces faits sont comparables à ce qui se produit au cours de la grossesse où l'on constate également une augmentation des facteurs I, VII, VIII, IX et X (3).

L'augmentation de la prothrombine est également discutée, mais l'augmentation in vitro de la coagulabilité sanguine est certaine.

2 - Cependant, si l'augmentation du fibrinogène est in constante, par contre l'activité fibrinolytique du plasma est constamment diminuée (avec un rapide retour à la normale après la délivrance) et ceci est une première différence d'avec les conséquences du traitement contraceptif oral qui ne semble comme nous l'avons dit plus haut, diminuer l'activité fibrinolytique que dans les premiers mois du traitement.

Ce fait est sans doute en relation avec l'augmentation de la sécrétion d'ACTH et du taux de cortisol libre (23), (3) qui intervient au cours de la grossesse, comme nous l'avons écrit à propos des troubles de la glycorégulation, alors que les contraceptifs oraux n'entraînent qu'une augmentation du cortisol lié biologiquement inactif.

L'ACTH et les gluco-corticoïdes sont capables d'induire des accidents thrombo-emboliques (24) vraisemblablement en diminuant l'activité fibrinolytique du plasma (3).

Au cours de la grossesse, il se produit une augmentation de la pression veineuse avec un ralentissement circulatoire qu'on peut mettre en évidence par des mesures au sodium marqué (25), au niveau des membres inférieurs et auquel participe sans doute l'augmentation du volume utérin, en plus de l'effet progestatifs déjà cité.

3 - Or, dans les rares statistiques qui ne confondent pas dans leur résultat ante et post partum, on constate une très importante augmentation des accidents thrombo-emboliques dans le post-partum, ces accidents survenant au contraire sans différence appréciable de fréquence, chez la femme en période de grossesse et chez la femme non enceinte.

I. WINTER (2) et N. PITTS citent les statistiques suivantes (3).

	ANTE PARTUM	POST PARTUM	
ULLERY 1954	180 cas/million	3.420 cas/million	Sur 50.332 femmes enceintes
BURKET 1965	258 cas/million	4.320 cas/million	Sur 6 ans pour les hôpitaux de Cincinnati.
HODGES 1962	700 cas/million	1.890 cas/million	Sur 22.757 femmes enceintes

Ces chiffres sont du même ordre que ceux qui mesurent les accidents thrombo-emboliques idiopathiques chez la femme non enceinte. Ils montrent bien que ce ne sont pas les effets hormonaux sur les différents facteurs de la coagulation sanguine qui sont directement responsables des accidents thrombo-emboliques, puisqu'au moment de la brusque augmentation de fréquence de ces accidents dans le post partum, ces effets hormonaux non seulement ne subissent aucune modification brutale, mais encore tendent à disparaître progressivement.

Au contraire, les facteurs "extrinsèques" qui suivent immédiatement l'accouchement déclenchent l'augmentation de la fréquence des accidents thrombo-emboliques.

Ces événements, caractéristiques du post-partum et déterminant, sont totalement étrangers à une action hormonale comparable à celle des contraceptifs oraux :

- augmentation du taux et de l'adhésivité des plaquettes entre le 4ème et le 10ème jour (comme après toute intervention chirurgicale) qui peut persister jusqu'au 21ème jour.

- traumatisme veineux de l'aîne, du creux poplité, au cours du travail et de la délivrance.

- atteinte septique,
- migration de matériel thromboplastique à partir de tissus traumatisés,
- stase veineuse due à l'immobilisation,
- hémorragie du post-partum avec anémie.

Au contraire, l'activité fibrinolytique du plasma revient rapidement à la normale, pendant que les modifications des différents facteurs de coagulation s'atténuent progressivement.

En somme, les utilisatrices de contraceptifs oraux et les femmes enceintes avant l'accouchement ne sont exposées au même risque de thrombo-embolisme que vraisemblablement pendant les premiers mois d'utilisation des contraceptifs.

Ce risque pour une femme enceinte avant l'accouchement et pour une utilisatrice de contraceptifs oraux, est le même que pour une femme du même âge en période d'activité génitale qui n'est ni enceinte, ni sous traitement contraceptif, à condition de ne retenir que les accidents "idiopathiques".

Cependant, l'hypercoagulabilité sanguine produite par les contraceptifs oraux ou par la grossesse, qui est donc insuffisante chez le sujet normal pour déclencher un accident thrombo-embolique, reste un danger certain pour les sujets qui présentent en permanence ou épisodiquement l'un ou plusieurs de ces facteurs "extrinsèques" de coagulation, qui apparaissent brusquement au cours du post-partum.

L'excès de poids correspond à l'addition de plusieurs de ces facteurs :

- augmentation de la pression veineuse et ralentissement de la vitesse circulatoire par augmentation de la volémie,
- altération des parois veineuses (26).
- l'activité fibrinolytique du plasma diminue quand le poids augmente et inversement (27).

- enfin, il n'est pas impossible qu'il existe dans certains cas des perturbations de la dynamique circulatoire au niveau de la très riche vascularisation néo-formée du tissu adipeux.

- CONCLUSIONS PRATIQUES

- Les accidents thrombo-emboliques ne sont redoutables que lorsqu'il existe un facteur "extrinsèque" qui s'ajoute à l'effet des contraceptifs oraux sur les facteurs intrinsèques sanguins de la coagulation. Les contraceptifs oraux et davantage encore la grossesse, chargent le révolver; encore faut-il presser la détente pour que le coup parte.

Ainsi pour NORMAN PITTS la séparation classique entre phléb thromboses et thrombo-phlébites, doit être abandonnée. Seules existent réellement les thrombo-phlébites, les phlébo-thromboses n'étant que l'aboutissement statistiquement exceptionnel d'une tendance à la plus petite altération veineuse possible, et, pour les manifestations thrombo-emboliques comme pour l'hémostase, le rôle du vaisseau est primordial et déterminant.

- une attention particulière sera donc apportée à la surveillance du poids :

. l'obésité contre indique l'emploi des contraceptifs oraux,

. Une prise de poids au cours du traitement amenant à dépasser de plus de 3 kg les limites standard en fonction de l'âge et de la taille, doit faire interrompre la thérapeutique.

- de même, les contraceptifs doivent être interrompus avant toute intervention chirurgicale, toute anesthésie, à la survenue d'une maladie infectieuse, et au cours de n'importe quelle circonstance nécessitant un allitement ou une immobilisation prolongée.

- ils ne seront pas prescrits à moins d'un mois après l'accouchement.

Détermination statistique du poids standard, pour une population féminine anglaise en 1962, d'après BILLEWICZ et coll. (9).

Taille 1 m +	47,0	49,5	52	54	56,5	59	62	64,5	67	69,6
POIDS 20 à 29 ans	47,5	48,9	50,3	53,1	54,5	56,4	56,4	57,8	59,2	60,6
30 à 39 ans	49,8	51,2	52,6	54,0	55,4	56,8	58,7	60,1	61,5	62,9
40 à 49 ans	52,2	53,6	55,0	56,4	57,8	59,2	61,1	62,5	63,9	65,3

Limite inférieure de la zone d'exagération du risque thrombo-embolique sous contraceptifs oraux.

Taille 1 m +	47,0	49,5	52	54	56,5	59	62	64,5	67	69,5
POIDS 20 à 29 ans	50,5	51,9	53,3	54,7	56,1	57,5	59,4	60,8	62,2	63,6
30 à 39 ans	52,8	54,2	55,6	57,0	58,4	59,8	61,7	63,1	64,5	65,9
40 à 44 ans	55,2	56,6	58	59,4	60,8	62,2	64,1	65,5	66,9	68,3

Les poids moyen de la population qui a présenté des accidents thrombo-emboliques sous contraceptifs oraux, est supérieur de 500 gr. à ces derniers chiffres.

Le poids moyen de la population totale qui a présenté des accidents thrombo-emboliques est supérieur de 2 kg à ces derniers chiffres.

- une surveillance particulière de l'apparition éventuelle de signes de phlébite sera prudente pendant les 6 premiers mois d'utilisation des contraceptifs oraux, dans tous les cas limites, d'excès de poids ou de varices débutantes par exemple.

oOo

- (1) - Special report : FDA report on Enovid. Ad hoc advisory committee for the evaluation of the possible etiologic relation with thrombo-embolic conditions.
J.A.M.A. 185-776, 1963
- (2) - The incidence of thrombo-embolism in Enovid users
I.C. Winter - Metabolism - vol. 14, n°3, 1965
- (3) - Thrombo embolism and oral contraceptive therapy
N.E. PITTS - International journal of Fertility, vol. 11, n° 1, 1966
- (4) - Eight years experience with oral contraception
E. J. TYLER - Brit. Med. J. 2.843, 1964
- (5) - Clinical aspects of oral gestogens
World Health organisation - Technical Report series n°326, 1965
- (6) - Risk of thrombo embolic disease in women taking oral contraceptives
A preliminary communication to the medical research council by a subcommittee.
Brit. Med. Journal, 2.355.359, 1967
- (7) - Investigations of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age

A report to the Committee on safety of drugs.
W. M. INMAN, M. P. VESSEY,
Brit. Med. Journal, 2.193.199, 1968
- (8) - Investigation of relation between use of oral contraceptives and thrombo embolic disease.
Medical research councils statistical research unit.
M. P. VESSEY, R. DOLL.
Brit. Med. Journal. 2.199.205, 1968
- (9) - W. BILLEWICZ, W. F. KEMSLEY et A. M. THOMSON
Brit. Journ. Prev. Soc. Med. 16.183, 1962
- (10) - W. BARKER, K. NYGAARD, W. WALTERS et J. T. PUESTLEY
A statistical study of post operative venous thrombosis and pulmonary embolism. Predisposing factors.
Proc. Mayo. Clin. 16;1, 1940

- (11) - W.W. COON et F.A. COLLIER
Some epidemiologic considerations of thrombo embolism
Surg. Gynec. Obstet. 109.487, 1959
- (12) - C.K. KASPER, M.S. HOAG, P.M. AGGELER et S. STONE
Obst. and Gynec. 24.242, 1964
- (13) - I. BRODSKY, A. LEWIS et E. ROSS
Am. J. of Obst. and Gynec. 24.213, 1964
- (14) - S. RAPAPORT
Conférence on thrombo embolic phenomena in women presentend
by G.D. Searle and Co. Chicago, 1962
- (15) - Effects of Enovid on blood clotting factors
J. DONAYRE and G. PINCUS
Metabolism vol. 14, n° 3 , 1965
- (16) - Effect of a progestin Estrogen oral contraceptive on blood clotting
factors.
C. HOUGIE, R.N. RUTHERFORD, A.L. BANCKS et W.A. COBURN
Metabolism vol. 14, n° 3, 1965
- (17) - Progestin Estrogen Therapy and the hemostatic mechanism
S.P. MILLER, S.L. LEE and N. RITZ
Metabolism, vol. 14, n° 3, 1965
- (18) - G.R. FEARNLEY
Brit. Med. J. 2.408, 1962
- (19) - L.L. PHILLIPS, R.M. TURKSAY, A.L. SOUTHAM
Am. J. Obst. and gynec. 82.1216, 1961
- (20) - H. BREHM
International J. Fertil - 9.45, 1964
- (21) - J.F. JOHNSON
Michigan state m. Soc. 56.1444, 1957
- (22) - S.M. GOODRICH and J.F. WOOD
Am. J. Obst. and gynec. 90.740, 1964
- (23) - H.H. ZIMMEMAN, R.P. GOE, E.B. FRINK et R.A. ULSTROM
J. clin. Endocrinol 20.1484, 1960

- (24) - F. KERN, I.E. VINNICK, J.E. SUTHERS et R.B. HILL
Am. J. Med; 35.310, 1965
- (25) - H.P. WRIGHT, S.B. OSBORN et D.G. EDWARDS
Surg. Gynec. and Obst. 90.481, 1950
- (26) - Obésité - Etude clinique
E. AZERAD - Ency. Med. Chir. 1964
- (27) - G.R. FEARNLEY, P.R.D. AVIS
Brit. Med. J. 1.921, 1963
- (28) - D.G. DANIEL, H. CAMPBELL and A.C. TURNBULL
Lancet, 2.287, 1967
- (29) - M.F. OLIVER
Lancet 2.510, 1967
- (30) - J.C. BAILAR
Lancet 2.560, 1967
- (31) - J.J. SHCROGIE and H. M. SOLOMON,
J. Chron. Dis 20.675, 1967
- (32) - D. DANFORTH, P. MANALO-ESTRELLA and J.C. BUCKINGHAM
Am. J. Obst. and gynec. 88-952, 1964

ACCIDENTS ARTERIELS

Un certain nombre d'accidents thrombo-emboliques artériels pour lesquels la responsabilité des contraceptifs oraux peut être discutée, ont été rapportés :

J. L. de GENNES en 1967, dénombrait 50 cas d'accidents vasculaires des artères à destinée cérébrale dans leur trajet intra ou extra crânien, publiés depuis 1960 dans la littérature mondiale avec suffisamment de détails pour être pris en considération, ainsi que 3 accidents artériels coronariens et une thrombose de l'artère axillaire (1).

VESSEY et DOLL dans une enquête sur 16 hopitaux anglais, pendant ces 3 dernières années, n'ont trouvé que 9 cas d'accidents vasculaires cérébraux chez des femmes de moins de 40 ans, dont 5 chez des utilisatrices de contraceptifs oraux. Encore le diagnostic d'accident vasculaire cérébral n'était-il pas établi avec certitude dans chaque cas. De la même façon ces auteurs ont dénombré 16 cas de thrombose coronarienne chez des femmes de moins de 40 ans, mais dans 13 cas ces femmes n'utilisaient pas de contraceptifs oraux (2). Dans les 3 autres cas l'évolution a été fatale et il n'a pas été possible de savoir si les contraceptifs oraux avaient été utilisés.

INNMAN et VESSEY (3) ont recensé sur tout le territoire du Royaume-Uni pendant l'année 1966, 205 cas de décès de femmes de 20 à 40 ans attribués à une thrombose coronarienne, et 27 cas attribués à une thrombose cérébrale. Parmi les 205 cas de thrombose coronarienne, 89 n'avaient pas de causes prédisposantes classiques telles que diabète, H.T.A., angor

ancien, hypercholestérolémie, atteinte cardiaque rhumatismale (le rôle éventuel de l'obésité n'a pu être retenu à cause de l'insuffisance des indications sur le poids et la taille des sujets considérés). Sur ces 89 cas, 18 utilisaient les contraceptifs oraux, soit 20 %. Or sur une population témoin de 998 sujets, l'utilisation des contraceptifs oraux est de 17 % en moyenne, avec des variations de 11 à 20 % selon les tranches d'âge et les antécédents de grossesse.

Mais sur les 27 cas de décès par accident vasculaire cérébral, 10 n'avaient aucune cause prédisposante, et sur ces 10, 5 utilisaient les contraceptifs oraux, soit un pourcentage très nettement supérieur à celui de la population témoin.

BICKERSTAFF et HOLMES, ILLIS et collaborateurs obtiennent des résultats comparables qui tendent à rendre possible la responsabilité des contraceptifs oraux dans la détermination des accidents vasculaires cérébraux de la femme de moins de 40 ans (4), (5), mais JENNETT et CROSS sur 26 cas d'ischémie dans un territoire carotidien chez des femmes de moins de 40 ans non enceintes, découverts entre 1961 et 1965, ne peuvent mettre en évidence aucune relation avec les contraceptifs oraux (6).

Ainsi pour ces auteurs, si la responsabilité des contraceptifs oraux dans les thromboses coronariennes n'est ni prouvée ni même probable, elle reste au contraire possible dans la détermination des accidents vasculaires cérébraux, sans que le petit nombre de cas observés avec une précision suffisante permette encore une intime conviction.

Il ne fait pourtant aucun doute que le nombre d'accidents vasculaires cérébraux chez la femme de moins de 40 ans utilisant des contraceptifs oraux, doit être nettement supérieur à celui qui est publié dans la littérature. En effet J. L. de GENNES (1) fait remarquer que parmi les 50 cas mondiaux qu'il a pu recenser, 18, soit 36 % proviennent uniquement d'un centre hospitalier de Birmingham et que les deux seuls cas français publiés proviennent du même hôpital de la Pitié. La plus grande partie de ces accidents ne sont

donc certainement pas publiés, et ceci vraisemblablement à cause de la relative complexité des examens complémentaires nécessaires pour assurer le diagnostic, et du désagrément de leur pratique chez une femme jeune qui vient d'être frappée d'un accident vasculaire cérébral.

- HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

Si l'on s'en tient aux conclusions tirées de l'observation des accidents thrombo-emboliques veineux, il est tentant de rechercher également pour ces accidents artériels un facteur extrinsèque déterminant. Même en dehors des cas où une cause classique évidente est retrouvée, il devrait être en effet possible de découvrir ce facteur extrinsèque, les contraceptifs oraux à eux seuls, malgré leur activité sur certains éléments sanguins de la coagulation ne devant théoriquement pas être capables d'élever la fréquence des accidents vasculaires cérébraux.

Or, dans deux cas décrits par J.L. de GENNES (1) et F. THERVET (7), il a été possible de pratiquer un bilan lipidique précis, non seulement des deux jeunes femmes atteintes, mais de leurs ascendants, et de mettre en évidence une anomalie latente d'origine héréditaire des lipides sanguins : une hyperlipidémie mixte avec hypercholestérolémie prédominante.

Dans ces deux cas, l'accident artériel est apparu très précocement, au bout d'un mois de traitement par les contraceptifs oraux, et il est tout à fait improbable que le contraceptif lui-même puisse être responsable d'une altération athéromateuse d'une paroi artérielle, phénomène qui serait beaucoup plus lent à se réaliser.

Ces 2 accidents sont survenus chez des femmes de moins de 30 ans, or sur 137 cas de ce type d'hyperlipidémie mixte personnellement suivis par J.L. de GENNES aucun accident vasculaire cérébral n'est apparu avant l'âge de 32 ans, et sur 400 femmes atteintes d'hyperlipidémie de tous types, aucun de ces accidents ne s'est manifesté avant l'âge de 30 ans. Il semble donc

qu'il n'y ait que très peu de chances pour que la maladie lipidique familiale soit la seule responsable de ces deux accidents. Cependant les hyperlipidémies et particulièrement les hypercholestérolémies, sont parfaitement capables de provoquer des altérations athéromateuses des parois artérielles de façons très précoces, avant l'âge de 30 ans.

Dans les rares cas de la littérature où, après des accidents vasculaires cérébraux mortels, sous contraceptifs oraux, une vérification anatomique et anatomo-pathologique a pu être faite, il n'a pas été retrouvé en regard de la thrombose, d'altération de la paroi artérielle de quelque type que ce soit (8), (9), (10), (11).

Cependant, l'étude de J.L. de GENNES permet de constater que lorsque les accidents vasculaires cérébraux surviennent dans le territoire carotidien, ils touchent en grande majorité l'hémisphère gauche de façon stéréotypée, donnant 19 hémipariétalies droites, dont 16 avec aphasie, et cette distribution est sans doute davantage compatible avec un mécanisme embolique (1) qu'avec la formation d'une thrombose in situ. L'altération pariétale artérielle ne se trouverait alors pas obligatoirement en regard de la thrombose, mais plutôt quelque part en amont.

- En résumé :

Les contraceptifs oraux sont théoriquement incapables à eux seuls de déterminer des accidents vasculaires cérébraux.

Dans certains cas, le "facteur extrinsèque" décisif relève d'une explication simple : le sujet atteint est diabétique, ou hypertendu, ou bien vient de subir une intervention chirurgicale.

Dans d'autres cas, aucune cause favorisante n'avait pu jusqu'à présent être trouvée alors que certaines statistiques, bien que portant sur une population très limitée, laissaient soupçonner une augmentation de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux en rapport avec l'utilisation des contraceptifs oraux.

La recherche précise d'une hyperlipidémie familiale n'a été faite que dans deux de ces derniers cas, mais elle a, les deux fois, abouti à un résultat indiscutablement positif.

- CONCLUSIONS PRATIQUES

Les accidents vasculaires cérébraux sont parmi les plus redoutables imputés aux contraceptifs oraux, aucune preuve indiscutable de la responsabilité des contraceptifs n'a pu jusqu'à présent être apportée, à cause d'une évaluation statistique manifestement incomplète. Cependant les quelques enquêtes précises et les déductions théoriques tirées de l'observations des accidents veineux, rendent les contraceptifs oraux extrêmement suspects, lorsqu'ils sont associés à une affection organique capable de fournir le "facteur extrinsèque" déterminant.

L'emploi des contraceptifs oraux est donc actuellement fermement contre indiqué dans les hypertensions artérielles, les hyperlipidémies familiales qui atteignent à peu près 3 % de la population générale, le diabète latent dont nous avons vu les difficultés diagnostiques au cours du traitement par des composés oestrogéniques, ainsi qu'évidemment le diabète clinique, et tous les états pouvant faire suspecter une athéromatose.

Les thromboses coronariennes ne semblent pas augmentées en fréquence par l'emploi des contraceptifs oraux, mais il n'est pas impossible qu'elle le soit en gravité comme le suggère l'observation de quelques résultats encore trop fragmentaires avec les contraceptifs oraux, mais déjà plus précis avec l'utilisation des oestrogènes pour des raisons thérapeutiques diverses chez l'homme (8), (12).

La connaissance de manifestations cliniques ou électro-cardiographiques d'insuffisance coronarienne est donc une contre indication actuellement absolue, au traitement par les contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux dont le composé progestatif a une action androgénique "forte" théoriquement suspecte d'un pouvoir athérogène, ne seront pas prescrits de façon continue et prolongée.

oOo

- (1) - Thrombose de la carotide interne après un seul cycle de contraceptifs oraux au 3e mois du post-partum chez une femme de 27 ans présentant une hyperlipidémie familiale.
J.L. de GENNES, B. MAUNANT, M. SACKS et J. TRUFFERT
Société Médicale des Hôpitaux de Paris 118, n° 10, 1967
- (2) - Investigation of relation between use of oral contraceptives and thrombo embolic disease.
M.P. VESSEY, R. DOLL
Brit. Med. Journal 2, 199, 1968
- (3) - Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age
W.H. INMAN, M.P.. VESSEY
Brit. Med. Journal 2 - 193, 1968
- (4) - Cerebral arterial insufficiency and oral contraceptives
E.R. BICKERSTAFF, J.M.D. HOLMES
Brit. Med. J. 1 - 726, 1967
- (5) - Oral contraceptives and cerebral arterial occlusion
L. ILLIS, R.S. KILEN, W.I. Mc DONALD, and V.P. MONDKAR
Brit. Med. J. 2.1164, 1965
- (6) - Influence of pregnancy and oral contraception on the incidence of strokes in women of child-bearing age
Lancet 1.1019, 1967
- (7) - Ischémie cérébrale aiguë chez une femme jeune et contraceptifs oraux
F. THERVET, J.L. de GENNES, J.J. SCHNEIDER, D. BLANC et P. RAMBERT.
Bull. et Memor. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris, n° 10, 919, 1967
- (8) - Complications of oral contraception
F. HARVEIT
Brit. Med. 1 - 60 - 1965
- (9) - Cerebro vascular accidents and oral contraception.
G.F. BAINES
Brit. Med. J. 1.189, 1965
- (10) - Vertebral artery thrombosis and oral contraceptives.
M. ETHISMUDDIN
Brit. Med. J. 1.921, 1965

- (11) - Three cases of intravascular thrombosis occurring in patients receiving oral contraceptives.

N.C. NEVIN, P.C. ELMES, and J.A. WEAVER
Brit. Med. J. 1, 1586, 1965

- (12) - J.J. SCHROGIE and H.M. SOLOMON
J. Chron. Dis. 20, 675, 1967

oOo

CONTRACEPTIFS ORAUX ET MODIFICATIONS DE LA TENSION ARTERIELLE

WOODS en 1967 a publié les 6 observations (1) suivantes :

1 - Une femme de 28 ans, après 2 grossesses normales, utilise l'Ortho-Novum. 3 ans plus tard, elle consulte pour des céphalées : sa T.A. est à 18/11, et elle a pris environ 8 kilos. Elle n'a pas d'antécédents familiaux d'H.T.A., et au cours de son hospitalisation au North Carolina Memorial Hospital, aucune étiologie classique n'est découverte. L'Ortho-Novum est arrêté et 6 semaines plus tard, la T.A. est à 11,5/7,5, au bout de 10 semaines à 13,5/9 et de 12 semaines à 13/8. L'Ortho-novum est ordonné à nouveau: le poids augmente de 1,5 kg en une semaine et la T.A. atteint 16/10 au bout de 4 semaines. Après une nouvelle interruption de 9 semaines du contraceptif oral, la T.A. redevient normale : 11/7

2 - Une femme de 27 ans a une T.A. stable à 12/7, inchangée pendant une grossesse. Elle utilise l'Ovulen et 7 semaines plus tard, sa T.A. est à 15,5/10,5. Son poids a augmenté de 5 kg. Après l'arrêt du contraceptif, le poids redevient normal et la T.A. est à 13/8.

3 - Une femme de 27 ans est atteinte d'une glomérulo-néphrite pendant son unique grossesse. Sa T.A. est de 14/9. Après utilisation de l'Enovid "E" son poids augmente rapidement, un oedème pré-tibial apparaît, et la T.A. augmente jusqu'à 18/12. Elle est hospitalisée pour exploration :

L'urographie intra veineuse est normale, la clearance de la créatinine est à 98 ml/minute et une biopsie rénale montre un aspect de glomérulo-néphrite bénigne. L'Enovid "E" est arrêté, des diurétiques thiazidiques sont prescrits, et rapidement l'oedème disparaît, le poids redevient normal et la T.A. se stabilise à son chiffre antérieur.

4 - Une femme de 42 ans a eu 5 grossesses normales. Sa T.A. monte à 20/11 après 2 ans d'utilisation de l'Ortho-novum. Le contraceptif est arrêté et un traitement standard par le "Ser-Ap-Es" est prescrit. La T.A. redescend à 10/7, Le "Ser-Ap-Es" est alors arrêté. La T.A. reste stable à 11/7.

5 - Une femme de 28 ans garde une T.A. à 15/9 depuis ses 3e, et 4e grossesses. Une investigation complète, comprenant une artériographie rénale n'apporte aucune explication à cette élévation modérée. Un traitement d'un an par "Ser- Ap - Es" reste sans effet. L'utilisation de l'Enovid fait alors rapidement monter la T.A. à 23/14. Une nouvelle hospitalisation accompagnée de tentatives thérapeutiques différentes, n'apporte aucune modification. L'arrêt de l'Enovid correspond au retour de la T.A. à 14,5/9.

6 - Une femme de 43 ans est traitée pour une H.T.A. idiopathique à 17/11 par la réserpine qui régularise sa T.A. La prise d'Ortho novum pour irrégularités menstruelles augmente la T.A. jusqu'à 20,5/12. Des tentatives thérapeutiques utilisant la guanethidine ou la methyl DOPA sont inefficaces tant que continue l'utilisation du contraceptif. Dès son arrêt, la T.A. diastolique redescend au dessous de 9.

TYSON a publié l'observation de 45 femmes ayant utilisé l'Ovulen pendant 2 à 8 mois et dont l'âge moyen est de 30 ans. Dans 7 cas, une augmentation sensible de la T.A. est enregistrée. Elle disparaît dans les 7 cas, un mois après l'arrêt du contraceptif. Parmi 120 témoins de même

âge utilisant un contraceptif intra-utérin, aucune modifications tensionnelle n'apparaît (8).

A G E	Poids en Kg		Tension artérielle		Céphalées	Début de l'apparition des troubles en mois	Durée de l'utilisation de L'Ovulen en mois
	AVANT l'utilisation de L'Ovulen	PENDANT l'utilisation de L'Ovulen	AVANT l'utilisation de L'Ovulen	PENDANT l'utilisation de L'Ovulen			
26 ans	52	54,5	8/6	11/8	0	2	3
29 ans	50,5	50	9,5/5	12/9	0	1	2
34 ans	52	49	9/7	13/9	+	2	5
20 ans	48	46	13/7	16,5/10	0	4	6
27 ans	99	98	12/7,5	13/9	0	3	6
25 ans	61	58	10/7	14,5/10	+	4	5
34 ans	66	72	9/7	13/11	+	3	4

L'élévation de la T.A. enregistrée dans ces 7 cas est relativement faible, mais reste cependant mesurable, à la fois par rapport aux chiffres de base pour le même sujet, et par rapport aux déterminations standards pour une population féminine de même âge.

Après la puberté, les chiffres systoliques et diastoliques de la T.A. chez la femme, sont plus bas que chez l'homme et restent en moyenne inférieurs à 11/7 jusqu'à 24 ans, et inférieurs à 11,7/7,2 jusqu'à 29 ans, sans que la taille et le poids n'apportent de modifications importantes (9).

Aucune de ces 7 femmes n'a d'antécédents d'H.T.A. ou de toxémie gravidique et aucune n'a présenté de glycosurie, d'albuminurie, ou d'oedème ni avant ni pendant l'utilisation du contraceptif oral.

L'observation de ces résultats cliniques rend donc très probable la responsabilité des contraceptifs oraux dans certains cas d'élévation tensionnelle. L'apparition des troubles peut être très précoce, dès le 1er mois; mais des chiffres alarmants ne semblent être obtenus que sur des terrains prédisposés comportant déjà un certain degré d'H.T.A. ou bien avec des utilisations prolongées incontrôlées.

Au cours des traitements contraceptifs de courte durée, rapportés par TYSON, une prise de poids n'accompagne que 2 fois sur 7 l'augmentation tensionnelle.

Au cours de ceux, plus prolongés, décrits par WOODS, la prise de poids survient 3 fois sur 6. Dans ces 2 séries, le poids varie dans le même sens que la T.A. et redevient normal à l'arrêt du contraceptif.

- HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

1 - Augmentation de l'activité plasmatique de la rénine ?

Cette activité est effectivement augmentée sous l'influence des oestrogènes chez l'homme et la femme (3) et durant la grossesse (4). Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, elle a été effectivement mesurée par CRANE et HARRIS (10).

Ces auteurs ont observé 15 femmes utilisant un contraceptif oral pendant 21 jours :

- 5 prennent de l'Enovid 10 (dosage double)
- 5 de l'Ortho-novum 10 (dosage double)
- et 5 du Provest.

Les mesures sont faites à 3 moments différents :

- du 3^e au 7^e jour, puis du 17^e au 21^e jour d'utilisation du contraceptif,
- et du 3^e au 7^e jour après l'arrêt du contraceptif.

Elles sont également faites dans 3 conditions différentes :

- position allongée sans restriction sodique,
- position allongée avec restriction sodique pendant 72 heures (moins de 10 mEq de Na/24 heures).
- position debout depuis 4 heures avec restriction sodique depuis 72 heures.

6 femmes sur 15 ont une augmentation significative de l'activité plasmatique de la rénine pendant l'utilisation du contraceptif, et cette augmentation est la plus forte dans la 3^e condition : debout, avec restriction sodique.

2 - Augmentation de la production d'aldostérone ?

Le taux de sécrétion de l'aldostérone est augmenté au cours de la grossesse normale (11) et chez les utilisatrices d'Enovid (5), sous l'influence des oestrogènes.

Le taux d'excrétion de l'aldostérone est également augmenté au cours de la grossesse normale (12) et CRANE et HARRIS ont retrouvé cette augmentation chez des femmes utilisant l'un de ces 3 contraceptifs oraux : l'Enovid 10, l'Ortho-novum et le Provest.

Chez 8 femmes sur 9, l'élévation du taux d'excrétion de l'aldostérone est significative pendant l'utilisation du contraceptif, et tout particulièrement dans le cas où ces femmes sont sous restriction sodée.

Le taux d'aldostérone plasmatique liée aux protéines, est également augmenté par les oestrogènes, de la même façon que celui du cortisol lié :

Après administration d'oestrogènes, le taux d'un certain nombre de protéines plasmatiques qui ont le pouvoir de se lier aux hormones circulantes est augmenté, en particulier la transcortine (13), (14).

MEYER et collaborateurs ont pu prouver que la liaison de l'aldostérone aux protéines plasmatiques autres que l'albumine, était également augmentée par l'utilisation de l'Enovid (15).

Cet effet est reproduit par l'administration quotidienne de 0,3 mg de mestranol seul (16), mais n'est plus sensible avec 0,1 mg de mestranol seul (16). L'effet de l'Enovid serait alors dû à l'action du mestranol (0,075 mg), augmenté de la transformation de 3 à 7 % de 5 mg de norethynodrel en métabolites biologiquement équivalents à l'oestrone (17).

L'augmentation de la liaison de l'aldostérone aux protéines plasmatiques ralentit sa captation hépatique et se traduit par un retard à l'excrétion d'une dose intraveineuse d'aldostérone marquée (16).

3 - Effet des oestrogènes sur l'activité de l'angiotensine II ?

L'angiotensine II a un effet constricteur sur les muscles lisses des parois artériolaires.

FULLERTON a observé chez le rat une augmentation de cette action après une prémédication par les oestrogènes et par les progestatifs, seuls ou combinés (6).

Mais cet effet n'a pu être retrouvé ni par WOODS (1) ni par CHESLEY (7).

- CONCLUSIONS PRATIQUES

Les différents effets des oestrogènes sur l'activité plasmatique de la rénine et sur le métabolisme de l'aldostérone, sont donc très vraisemblablement capables de démasquer précocement ou d'intensifier des H.T.A. bénignes.

Les thérapeutiques classiques y compris le régime désodé, sont sans effet sur l'élévation tensionnelle, alors que l'arrêt du contraceptif fait revenir rapidement la T.A. à ses chiffres antérieurs.

Aucun accident hypertensif brutal n'a jusqu'à présent été signalé, l'élévation semblant au contraire, quand elle se manifeste, progressive et modérée.

Les oestrogènes sont donc contre indiqués chez les hyper-tendus.

La surveillance précise de la T.A. doit accompagner toute prescription de contraceptifs oraux. Si elle est effectuée avec suffisamment de soins pour éliminer les variations banales dues à l'effort ou à l'émotivité, une augmentation modérée pourra être détectée dès les premiers mois d'utilisation du contraceptif chez les sujets prédisposés.

Compte tenu de ces précautions, les modifications tensionnelles ne représentent certainement pas un risque pour la population générale.

- (1) - J.W. WOODS
Lancet vol. II, n°517, 1967
- (2) - B.M. WEINER
J. Clin. Invest. 44 - 1112, 1965
- (3) - M.G. VRANE, J. HEITSCH, J.J. HARRIS, V.J. JOHNS
J. Clin. Endoc. Metab. 25 - 576, 1966
- (4) - J.J. BROWN, D.L. DAVIES, P.B. DOAK, A.F. LEVER, J.I. ROBERTSON.
Lancet II, 900, 1963
- (5) - D.S. LAYNE, C.J. MEYER, P.S. VAISHWANAR, G. PINCUS
J. Clin. Endoc. Metab. 22 - 107, 1962
- (6) - A. FULLERTON, J.F.B. MORRISSON
J. Endoc. 33-75, 1965
- (7) - L.G. CHESLEY, I.M. TEFFER
J. Clin. Endoc. Metab. 25 - 576, 1967
- (8) - J.E.A. TYSON
A.J. Obstet. and Gynec. 100.6.875, 1968
- (9) - C.E. BURCH and N.P. de PASQUALE
The C.V. Mosby Company 78, 1962
- (10) - M.G. CRANE et J.J. HARRIS
Effect of oral contraceptive on plasma renine activity
Congrès de Mexico, 1968
- (11) - K.M. JONES, R. LLOYD-JONES, A. RIONDEL, J.F. TAIT, S.A. TAIT.
R.D. BULBROOK, F.C. GREENWOOD
Acta Endoc. Copenh. 30-321, 1959
- (12) - J.D. MARTIN, I.M. MILLS
Brit. Med. J., II.571, 1956
- (13) - A.A. SANDBERG et W.R. SLAUNWHITE
J. Clin. Invest. 38-1290 - 1959
- (14) - W.H. DAUGHADAY, J. HOLLOSZY and I.K. MARIZ
J. Clin. Endoc. Metab. 21-53, 1961

- (15) - C.J. MEYER, D.S. LAYNE, J.F. TAIT, and G. PINCUS
J. Clin. Invest. 40-1663, 1951
- (16) - D.S. LAYNE and C.J. MEYER
Metabolism vol. 14, n°3, 429, 1965
- (17) - W.A. DRILL
Metabolism vol. 14, n°3, 298, 1965

oOo

CONTRACEPTIFS ORAUX ET CANCER

I - ACTION DES OESTROGENES

Les oestrogènes sont soupçonnés d'être responsables de certains cancers génitaux pour au moins 2 raisons :

1 - Ils sont très vraisemblablement responsables de l'apparition d'hyperplasie de l'endomètre (29), or les hyperplasies adénomateuses "atypiques" ont avec les carcinomes in situ ou encore cancer au stade 0, qui sont suivis dans environ 12 % des cas de l'apparition d'un carcinome invasif (30), en l'absence de toute thérapeutique, des rapports très étroits, ces 2 types de lésions n'étant histologiquement séparés que par une simple question de délimitation topographique (33).

KISTNER et coll. (29) ont pu induire divers degrés d'hyperplasie de l'endomètre chez des femmes jeunes normalement réglées, par des administrations continues d'oestrogènes pendant 45 à 100 jours.

Un retour à la normale se produit rapidement après l'arrêt de l'administration d'oestrogènes, dès que l'ovulation a pu se produire à nouveau.

2 - Il est possible de provoquer l'apparition d'un carcinome invasif de l'endomètre chez la lapine, par l'insertion intra-utérine d'un cordon de coton imprégné de 3 méthyl cholatrène pendant au moins un an (31). Mais l'administration de progestatifs synthétiques empêche l'apparition de ce cancer ou provoque sa régression s'il est déjà manifeste.

Il n'existe cependant aucune preuve statistique d'une réelle activité des oestrogènes, même employés seuls, sur l'incidence des cancers génitaux chez la femme.

En 1941, GERST, WALTER et SALMON ont publié l'étude de 206 femmes traitées pendant 6 mois à 5 ans 1/2 par des oestrogènes.

Des biopsies cervicales et endométriales ont été faites régulièrement. Aucun cas de carcinome n'a été détecté (1).

En 1958, MUSTACCHI et GORDON, sur 120 femmes traitées pendant en moyenne 5 ans de façon cyclique par des oestrogènes, ne découvrent aucun cas de cancer (2).

En 1959, WALLACH et HENNEMAN ont pu retrouver 292 femmes qui avaient été traitées pour ostéoporose ou troubles de la ménopause pendant 5 ans en moyenne, environ 25 ans plus tôt. 4 cas de carcinomes de l'endomètre se sont manifestés dans les 15 ans qui ont suivi le traitement. Un seul cas de cancer du col est apparu entre 15 et 25 ans après le traitement oestrogénique.

Compte tenu de l'âge de ces sujets, le nombre de cancers observés et le rapport entre le nombre de cas de carcinomes de l'endomètre et celui de cancer du col est normal.

En 1962, WILSON rapporte l'observation de 304 femmes traitées par les oestrogènes pendant des périodes allant de 14 mois à 27 ans, avec une moyenne d'utilisation 7, 8 ans.

Aucun cas de cancer, ni utérin ni mammaire n'est retrouvé (4).

II - ACTION DES PROGESTATIFS

HERTZ et coll. ont signalé en 1951 l'effet bénéfique de la progestérone comme thérapeutique d'appoint dans le traitement du cancer du col (19).

KISTNER sur 9 sujets en 1959 puis 1962, a montré l'effet des progestatifs synthétiques sur l'épithélium glandulaire et le stroma de l'endomètre atteint d'hyperplasie adénomateuse glandulo-kystique, ou de carcinome in situ. Il a chaque fois obtenu une atrophie glandulaire et un aspect décidual du stroma.

Les proliférations adénomateuses ont complètement régressé et les cellules épithéliales qui ont perdu leur aspect sécrétoire sont devenues cubiques et plates (20), (21).

Il s'agit bien d'un effet directement lié aux progestatifs.

Dans un cas de STEINER une femme de 63 ans diabétique, obèse hypertendue, considérée comme inopérable, était atteinte d'un carcinome in situ et traitée uniquement pendant 1 an par la 17 alpha hydroxy-progestérone. Une régression histologique complète a été observée, mais 25 semaines après l'arrêt du traitement, un aspect d'hyperplasie adénomateuse est réapparu. Une nouvelle régression complète a été obtenue par un traitement de 10 semaines à la 17 alpha hydroxy-progestérone (22).

Les progestatifs sont utilisés par certains auteurs pour le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre disséminés.

En 1961, KELLY et BAKER publient les résultats d'une tentative de traitement des cancers de l'endomètre dans leur forme disséminée, par le 17 alpha hydroxy progestérone - 17 - N - caproate.

Sur 21 cas, 6 régressions objectives, avec un recul de 9 mois à 4 ans 1/2, ont été observées. Les effets les plus spectaculaires ont porté sur la disparition radiologique d'images de métastases pulmonaires (5).

En 1963, KENNEDY sur 27 malades obtient 8 rémissions de .3 à 34 mois (6).

En 1965, FRICK communique l'observation de 22 cas de carcinomes disséminés de l'endomètre, dont l'évolution n'a pu être enrayé ni par la

chirurgie ni par l'irradiation, et qui sont alors traitées par des doses massives de 17 alpha hydroxy-progestérone - 17 - N - caproate.

4 rémissions objectives sont obtenues : ce sont 4 des 8 femmes qui présentent des métastases pulmonaires.

Il n'obtient aucune rémission chez les 14 femmes qui ont une dissémination généralisée ou des métastases vulvo-vaginales (7).

MUSSEY et MALKASIAN ont obtenu avec les progestatifs, 5 améliorations certaines dans 20 cas de carcinomes de l'endomètre évolués (34) et MASTERSON et NELSON¹⁰ améliorations et 5 stabilisations sur 38 cas de cancer de l'endomètre (35).

Enfin 4 rémissions, après traitement par le norethynodrel seul, ont été publiées chez 20 femmes ménopausées atteintes de carcinome métastatique du sein (24), 5 régressions objectives avec la norethindrone, sur 22 cas de cancer du sein (25) et une sur deux cas de cancer métastatique du sein (26).

III - ACTION DES CONTRACEPTIFS ORAUX

1 - Les modifications histologiques de l'endomètre au cours d'un traitement par le Metruken ont été décrites par BESCH et coll. (32).

Au bout de 5 à 6 jours :

- augmentation de la concentration en mucopolysaccharides au niveau des glandes,

Après 7 jours :

- oedème du stroma avec prolifération glandulaire dont la lumière est souvent obstruée par la sécrétion muqueuse.

Après 14 jours :

- oedème du stroma avec sécrétion muqueuse épaissie dans la lumière des replis glandulaires qui prennent un aspect tubulaire.

Après 21 jours :

- l'oedème a disparu mais au niveau du stroma les corps cellulaires sont plus volumineux, les artérioles turgescents et augmentées en nombre. Les glandes sont bordées d'une seule couche de cellules cubiques.

- la sécrétion muqueuse est rare ou inexistante dans les lumières glandulaires.

Après administration prolongée le volume de l'endomètre est considérablement réduit. Il devient mince et hypoplasique et l'abondance du flux menstruel est nettement diminuée.

L'emploi d'un dosage plus faible réduit l'importance de la phase oedémateuse du stroma au début de l'utilisation.

Aucun aspect d'hyperplasie adénomateuse n'a pu être mise en évidence quelle que soit la prolongation du traitement, contrairement à ce qui est observé avec les oestrogènes seuls en cure continue.

La thérapeutique séquentielle provoque également l'apparition d'une phase sécrétoire précoce, mais il n'existe pas ensuite d'hypoplasie de l'endomètre (36).

2 - Aucun effet cancérigène n'a été démontré chez le rat au cours des expérimentations de longue durée, ni pour l'Enovid (8), ni pour l'Ortho-novum (9) ni pour l'Ovulen -(10).

3 - Des frottis vaginaux de dépistage ont été faits systématiquement chez les utilisatrices de contraceptifs oraux par plusieurs auteurs.

TYLER (11) a pu obtenir 11.000 frottis. Le pourcentage de résultats anormaux est légèrement plus faible chez les utilisatrices de contraceptifs oraux que chez les utilisatrices de contraceptifs vaginaux (0,76 % chez les premières, pour 1,23 % pour les deuxièmes).

PINCUS et collaborateurs (12) (13) GOLDZIEHER et coll. (14), RICE WRAY et collaborateurs (15) (16), obtiennent des résultats tout à fait comparables, avec l'Enovid, l'Ortho-novum et l'Anovlar.

PINCUS a comparé les pourcentages de frottis anormaux chez les utilisatrices de contraceptifs intra-utérins, vaginaux et oraux (17).

Contraceptif utilisé	Nombre de sujets examinés	Nombre de frottis suspects sur 1000 cas	Durée moyenne d'utilisation
Vaginal	208	72,1	1,3 ans
Intra-utérin	500	54	1,1
Enovid	580	<u>26,2</u>	3,4
Ovulen	188	<u>21,3</u>	1,8
Ortho-novum	105	28,6	1,6
0		30	

Dans tous ces cas, les frottis étaient normaux avant l'utilisation d'une technique contraceptive, ils concernent des prélèvements vaginaux, cervicaux et endocervicaux.

Les frottis suspects sont ceux des types 3 à 5 de PAPANICOLAOU.

La population testée est celle d'une île Caraïbe dont le taux de frottis suspects en dehors de toute thérapeutique contraceptive est notoirement supérieur à celui chiffré sur une large échelle à Mexico, Ceylan et San Antonio.

Le taux de frottis suspects pour 1000 femmes de même âge n'utilisant aucune technique contraceptive, serait approximativement pour cette même population caraïbe de 30.

4 - La fréquence des cancers génitaux ne semble pas augmentée.

RICE WRAY et GOLDZIEHER n'en ont pas observé un seul cas (15), (16), (17).

COOK et collaborateurs après une étude sur 3 ans d'utilisation de l'Enovid à Porto-Rico n'en ont observé que 2 cas sur une moyenne de 518 contrôles par an.

Sur ces 2 cas, l'une était un carcinome in situ, et l'autre un carcinome épidermoïde.

Ces deux cas étaient largement en dedans des limites statistiques de la fréquence des cancers pour la population générale.

Au contraire, certains auteurs utilisent les contraceptifs oraux dans le traitement des hyperplasie adénomateuses et des carcinomas in situ comme KISTNER (20) et STOLL (23).

STEINER et coll. obtiennent des régressions effectives dans 5 cas d'hyperplasie adénomateuses. Chez des femmes au moment ou après la ménopause en les traitant par le Norlestrin et l'Enovid. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus sur 18 cas semblables traités par des progestatifs seuls (22).

Ces mêmes auteurs ont traité 3 cas de carcinomes in situ de l'endomètre par l'Enovid 30 mg/jour pendant 3 semaines à 4 mois seulement, avant hystérectomie. Dans un de ces cas, il ne persiste aucun signe de carcinome mais dans les deux autres, en plus de l'atrophie glandulaire et de l'aspect décidual du stroma, des foyers carcinomateux persistent, en régression cependant par rapport aux constatations histologiques des premières biopsies.

5 autres cas de carcinomes in situ sont traités par un progestatif seul dans les mêmes conditions, une régression complète est observée.

Bien que dans 4 de ces cas l'hystérectomie n'ait pas été pratiquée, aucun carcinome invasif n'est observé avec un recul de 1 à 6 ans (22).

5 - Si la croissance de fibromyomes utérins semble avoir été favorisée dans quelques cas par les contraceptifs oraux (27), (28), une rapide amélioration a toujours été obtenue dès l'arrêt du traitement.

6. - Enfin, aucun cas de cancer du sein n'a été retrouvé sous contraceptif oral, ni par PINCUS, ni par RICE - WRAY, ni par GOLDZIEHER dont les enquêtes ont été les plus étendues.

- CONCLUSIONS PRATIQUES

Les oestrogènes prescrits de façon continue, ont peut être le pouvoir d'augmenter la fréquence des cancers génitaux, mais il semble que les progestatifs aient au moins celui d'annuler cet effet.

Il n'existe dans les statistiques actuelles aucun argument justifiant une inquiétude particulière au sujet d'une relation entre l'emploi des contraceptifs oraux et le risque de survenue d'un cancer génital.

Cependant, l'argument décisif ne pourra être apporté que par une statistique étendue concernant des femmes à l'âge du cancer génital, ayant utilisé les contraceptifs oraux pendant plusieurs années depuis l'âge de 20 ans.

- (1) - S. GEIST, U.S. SALMON
Are estrogens carcinogenic in the human female ?
Am. J. Obstet. and gynec. 41-29 - 1941
- (2) - P. MUSTACCHI, and G.S. GORDON
Frequency of cancer in estrogen treated osteoporotic women
The second Biennial Louisiana Cancer Conference New Orleans - 1958
- (3) - S. WALLACH et P.H. HENNEMAN
Prolonged estrogen therapy in post menopausal women
J.A.M.A. 171 - 1637 - 1959
- (4) - R.A. WILSON
The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer
J.A.M.A. 182 - 327 - 1962
- (5) - R.M. KELLEY and W.H. BAKER
Progestational agents in the treatment of carcinoma of the
endometrium
New-England J. Med. 264 - 216 - 1961
- (6) - B.J. KENNEDY
A progestogen for treatment of advanced endometrial cancer
J.A.M.A. 184 - 758 - 1963
- (7) - H.C. FRICK
Progestational Drugs in the management of endometrial cancer
Metabolism Vol. 14 - n°3 - 1965
- (8) - V.A. DRILL
Proceedings of the sixth international conference on
Planned parenthood, India,
p. 167 - 1959
- (9) - T.O. KING and J. LUBANSKY
Prolonged toxicity studies of a norethindrone estrogen
combination in rats
Pharmacologist 4 - 176 - 1962
- (10) - V.A. DRILL
Contraceptive effect of oral progestins
Proceedings of the seventh international conference on
Planned Parenthood - Singapore - p. 427 - 1963

- (11) - E. T. TYLER - Oral contraception
J. A. M. A. - 175 - 225 - 1961
- (12) - G. PINCUS, C. R. GARCIA, J. ROCK, M. PANIAGUA, A. PENDLETON,
F. LAROQUE, R. NICOLAS, R. BORNO, and V. PEAN
Effectiveness of an oral contraceptive
Science 130-81 - 1959
- (13) - G. PINCUS
Suppression of ovulation with reference to oral contraceptives
Modern trends in endocrinology
Paul B. Hoeber - New-York - p. 231 - 1961
- (14) - J. W. GOLDZIEHER, L. E. MOSES and L. T. ELLIS
Study of Norethindrone in contraception
J. A. M. A. 180-359 - 1962
- (15) - E. RICE-WRAY, M. SCHULZ-CONTRERAS, I. GUERRERO and
A. ARANDA-ROSELL
Long-term administration of norethindrone in fertility control
J. A. M. A. - 180-355 - 1962
- (16) - E. RICE-WRAY, J. W. GOLDZIEHER and A. ARANDA-ROSELL
Oral progestins in fertility control
Fertil-Steril - 14-402 - 1963
- (17) - G. PINCUS and C. R. GARCIA
Studies on vaginal, cervical and uterine histology
Metabolism - Vol. 14 - n° 3 - 1965
- (18) - H. COOK, C. GAMBLE and A. P. SATTERTHWAITE
Oral contraception by norethynodrel
a 3 year field study
Am. J. Obst. and gynec. 82-437 - 1961
- (19) - R. HERTZ, J. CROMER, J. P. YOUNG, B. WESTFALL
Observations on the effect of progesterone on carcinoma of the cervix
J. Nat. Cancer Inst. 11-867 - 1951
- (20) - R. W. KISTNER
Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ
of the endometrium
Cancer - 12- 1106 - 1959
- (21) R. W. KISTNER
Treatment of carcinoma in situ of the endometrium
Clin. Obst. and gynec. - 5.1166 - 1962

- (22) - G.J. STEINER, R.W. KISTNER and J.M. CRAIG
Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium
Metabolism - Vol. 14 - n° 3 - 1965
- (23) - B.A. STOLL
A new progestational steroid in the therapy of endometrial carcinoma - A preliminary report.
Cancer chemotherap. Rep. 14-83 - 1961
- (24) - W. BAKER and R. KELLEY
Hormonal therapy of breast cancer
in biological activities of steroid in relation to cancer
New-York - Academic Press - p. 363 - 1960
- (25) - I. LEWIN, H. SPENCER and J. HERMANN
Clinical and metabolic effects of 17 alpha éthinyl - 19 nortestosterone in mammary cancer
Proc. Am. Cancer Res. 3-37 - 1959
- (26) - R.I. MILLER
Norethindrone in the treatment of cancer
J. Abdom. Surg. - 2 - 19 - 1960
- (27) - A.F. GUTTMACHER
Oral contraception
Postgrad. Med. - 32-552 - 1962
- (28) - E. EICKNER
Clinical use of 17 alpha hydroxy 6 alpha methylprogesterone acetate in gynecologic and obstetric practice
Am. J. Obst. and gynec. 86-171 - 1963
- (29) - R.W. KISTNER, C.J. DUNCAN and H. HANSELL
Suppression of ovulation by trip-anisyl chloroethylene
Obst. and gynec. 8-399 - 1956
- (30) - S. GUSBERG
Precursors of corpus cancer - adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium
Am. J. Obst. and gynec. - 87-667 - 1963
- (31) - T.W. GRIFFITHS, R.W. KISTNER, T. TONIC and J.M. CRAIG
Effect of progestin, estrogen and castration on induced endometrial cancer in the rabbit
S. Forum - 14 - 1963
- (32) - Some Systemic effects of a progestational agent
P.K. BESCH, N. VORYS, J.C. ULLERY, V. STEVENS and R.D. BARRY
Metabolism Vol. 14 - n° 3 - 1965

- (33) - J. VARANGOT
Cancer du col uterin - Stade intra epithelial
E.M.C. - 597 A 10 - 1967
- (34) - E. MUSSEY and G.D. MALKASIAN
Am. J. Obst. Gyn. - 94 - 1 - 78 - 1966
- (35) - J.C. MASTERSON et J.H. NELSON
Am. J. Obst. Gyn. 93-8-1112 - 1965
- (36) - E. DICSFALUZY
A.J. Obst. and Gynec. - 100-1 - 1968

CONCLUSIONS

A - HYPOTHESES GENERALES SUR L'ETIOLOGIE DES ACCIDENTS INDUITS PAR LES CONTRACEPTIFS ORAUX.

Nous avons vu à la fin de chaque chapitre quelles hypothèses étiologiques fondées sur quels arguments, pouvaient être envisagées.

On voudra bien nous pardonner ici d'avoir tenté d'imaginer la nature de certains des mécanismes physio-pathologiques encore inconnus ou insuffisamment démontrés, dans l'unique souci de rechercher une organisation logique même éphémère, à ces événements disparates.

I - ROLE DES OESTROGENES

Les oestrogènes diminuent le pouvoir d'excrétion de la cellule hépatique vers les voies biliaires. Les oestrogènes empruntent eux-mêmes cette voie métabolique, et l'on peut imaginer qu'ils diminuent ce pouvoir par un effet compétitif sur les autres substances qui doivent également être excrétées par les voies biliaires, en saturant les possibilités de la cellule hépatique. Ce pouvoir d'excrétion n'est pas aussi important chez tous les sujets, puisqu'avec la même dose d'oestrogènes, certains n'ont qu'une diminution du pouvoir excrétoire maximum mesuré par la technique de Wheeler, d'autres ont déjà un ralentissement de l'excrétion biliaire de la Bromo-Sulfone-Phtaléine, d'autres enfin, beaucoup plus rares, ont un ralentissement sensible de l'excrétion de la bilirubine elle-même, et font un ictère.

1) - Puisque les oestrogènes sont excrétés par les voies biliaires, on peut penser que chez certains sujets prédisposés, dont ce pouvoir excrétoire est au départ limité, une dose d'oestrogènes rapidement métabolisée par la moyenne des sujets, dépasse au contraire chez ceux-la les possibilités hépatiques maximum. Les oestrogènes et leurs dérivés métaboliques qui ont souvent une action biologique au moins aussi forte que le produit original, ont alors un temps d'action prolongé qui équivaut à une considérable augmentation de la dose ingérée et explique sans doute la différence de sensibilité des sujets au même contraceptif oral.

2) - Dans le cas où le pouvoir excrétoire de la cellule hépatique est au départ limité, et où les oestrogènes synthétiques, la bilirubine et éventuellement la B.S.P. entrent en compétition pour l'utilisation des voies de passage vers les canalicules biliaires, il semble que la bilirubine soit excrétée préférentiellement dans la plupart des cas, ce qui expliquerait que des signes de surdosage en oestrogènes puissent être observés sans ictère : dans les troubles glucidiques et lipidiques induits par les contraceptifs oraux par exemple, il n'existe aucune perturbation des tests hépatiques standard.

Au contraire, dans certains cas beaucoup plus rares en France qui correspondent aux terrains des ictères gravidiques, les oestrogènes sont excrétés préférentiellement à la bilirubine, et la saturation des fonctions excrétoires entraîne un ictère.

Cette excrétion préférentielle des oestrogènes varie beaucoup avec la nature de la molécule considérée, et nous avons vu que l'oestrone et l'oestriol entraîne par exemple des rétentions de la B.S.P. deux fois plus importantes que l'oestradiol.

3 - Dans certains cas, la production de la S.T.H. qui participe à la régulation de l'excrétion dans les voies biliaires est augmentée. Elle entraîne une élévation du flux excrétoire maximum, mais aussi secondairement une élévation de la glycémie et du taux d'acides gras libres.

Une augmentation de l'insulinémie, réactionnelle, est enregistrée. Elle est passagère chez la plupart des sujets, mais cependant très probablement suffisante pour démasquer précocement un terrain diabétique prédisposé, ou pour entraîner une obésité quand cet hyperinsulinisme prend des proportions anormales en durée ou en intensité.

L'augmentation des acides gras libres entraîne une élévation des triglycérides et des lipoprotéines de très basse densité.

4 - Les oestrogènes ont certaines possibilités de synthèses protéiques peut être empruntées à, ou peut être augmentées par l'effet de la S.T.H. Ainsi, certains taux de protéines circulantes sont-ils trouvés augmentés : protéines de la coagulation, protéines vectrices des lipides, du cortisol ou de l'aldostérone et même de l'iode plasmatique, ainsi que certains groupes enzymatiques comme la rénine.

5 - Les oestrogènes augmentent la production d'aldostérone, ce qui correspond sans doute à leur effet classique sur la rétention d'eau et de sodium.

Cependant, tous ces effets sont des manifestations de surdosage en oestrogènes, qui ne sont connues en dehors de l'utilisation des contraceptifs oraux qu'au cours du 3e trimestre de la grossesse, où la production d'oestrogènes est à peu près multipliée par 1000 par rapport à ce qu'elle est chez une femme non enceinte.

Si les doses d'oestrogènes employées couramment dans les contraceptifs oraux semblent convenir à la moyenne des utilisatrices, il ne fait aucun doute qu'elles sont beaucoup trop importantes chez celles qui présentent l'un des troubles énumérés et qui ont probablement une fonction excrétoire hépatique diminuée.

Il est sans doute regrettable que nous n'ayons à notre disposition dans la composition des contraceptifs oraux que 2 composés oestrogéniques en tout et pour tout :

Le mestranol et l'éthinyl oestradiol, à des doses à peu près fixes d'environ 0,1 mg.

II - ROLE DES PROGESTATIFS

1 - Ils entraînent une dilatation veineuse relative, par chute du tonus de la paroi, et c'est à peu près la seule responsabilité directe des progestatifs dans la détermination des accidents signalés.

Ils ont un effet déterminant sur l'hypoplasie de l'endomètre, antagoniste et protecteur par rapport à celui des oestrogènes, mais employés seuls de façon prolongée ou à des doses trop importantes, ils peuvent aboutir à des hémorragies utérines.

Leur activité sur la glaire cervicale, sur la motilité des trompes, et sur le volume de l'endomètre, semble bien à elle seule, et en dehors du blocage de l'ovulation, capable d'assurer un effet contraceptif satisfaisant.

2 - Certains progestatifs ont une action accessoire androgénique ou oestrogénique, parce que des dérivés de leur métabolisme sont des androgènes ou des oestrogènes.

La preuve de l'activité androgénique ne peut être apportée que par l'expérimentation animale et l'observation clinique. Les progestatifs qui comportent un radical méthyl ou éthinyl en position 17 alpha, semblent plus suspects que les autres d'activité androgénique.

Cette activité se traduit par :

- un effet anabolisant qui est parfois souhaitable, mais qui peut dans d'autres cas induire des obésités.
- un effet souvent positif sur la libido,
- une modification des lipoprotéines plasmatiques dans le sens masculin, suspect d'un pouvoir athérogène, qui doit faire déconseiller ces produits pour un usage continu et prolongé.

L'activité oestrogénique semble liée à l'absence de radical méthyl sur le carbone 19 (qui fait appeler ces progestatifs "19 nor").

Ces inconvénients sont ceux des oestrogènes.

Pour de nombreux composés "19 nor", la transformation métabolique en oestrogènes est de l'ordre de 0,3 % et pratiquement négligeable.

Pour d'autres, cette transformation est beaucoup plus importante et l'utilisation de tels progestatifs équivaut en fait à doubler ou à tripler la dose d'oestrogène absorbée. Nous avons vu que l'Enovid qui contient 0,075 mg de mestranol a en fait la même activité biologique que 0,3 mg de mestranol.

B - SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LES CONTRACEPTIFS ORAUX

I - L'examen d'une femme à qui l'on s'apprête à prescrire les contraceptifs oraux, doit comporter certaines recherches précises :

- la possibilité d'une hyperlipidémie familiale, qui pourra être suspectée sur la fréquence et la précocité des accidents vasculaires chez les proches et les ascendants, la connaissance de cas familiaux d'hypercholestérolémie, de xanthomatose tendineuse etc....

Au moindre soupçon ou en l'absence de renseignements précis, un dosage des lipides totaux et du cholestérol total est obligatoire.

Les contraceptifs oraux peuvent entraîner sur ce terrain qui touche 3 % de la population des accidents précoces d'une gravité extrême.

- L'existence d'un diabète clinique évident ou d'un diabète latent qui pourrait s'aggraver sous contraceptifs oraux, et surtout qui pourrait avoir déjà entraîné des altérations vasculaires minimales mais suffisantes pour aboutir à des accidents thrombo-emboliques redoutables dès l'emploi des contraceptifs oraux. Des antécédents de glycosurie gravidique ou de mise au monde d'enfants de plus de 4 kg., attireront évidemment l'attention, de

même que les antécédents familiaux de diabète. Compte tenu des modifications très fréquentes de l'hyperglycémie provoquée au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, et donc de la difficulté accrue du diagnostic de diabète latent, il paraît important de pratiquer avant l'emploi des contraceptifs oraux, une hyperglycémie provoquée ou au moins une glycémie 2 heures après la prise par voie orale de 100 gr. de glucose.

- L'excès de poids, même modéré, dépassant de plus de 3 kg les normes standard en fonction de l'âge, de la taille, et d'un coefficient malheureusement plus imprécis tenant compte de la conformation du sujet, qui fait indiscutablement entrer dans la zone d'augmentation du risque thrombo-embolique.

- Une hypertension artérielle qui contre indique l'emploi des contraceptifs oraux. La T.A. sera mesurée de façon à éliminer le plus possible une composante émotive et à pouvoir tenir compte d'une augmentation minime dans les premiers mois d'utilisation.

- Des varices qui seront traitées avant l'emploi des contraceptifs oraux.

- Des antécédents d'ictère ou de prurit gravidique qui feront choisir le plus faible dosage possible en oestrogène, compte tenu de l'éventuelle transformation métabolique du progestatif.

- Des antécédents récents d'intervention chirurgicale, d'accouchement qui seront une contre indication passagère d'un mois au moins à l'emploi des contraceptifs oraux.

II - Surveillance d'un traitement en cours :

Elle est très simple et porte :

- sur le poids, qui peut augmenter pour 3 raisons :

- . activité anabolisante androgénique du progestatif,
- . hyperaldostéronisme sous l'influence des oestrogènes, avec rétention d'eau et de sel (et diminution sensible du poids entre chaque série de contraceptifs fréquemment) .

. hyperinsulinisme sous l'influence des oestrogènes.

Cette prise de poids, signe une mauvaise adaptation du contraceptif oral, mais surtout, lorsqu'elle aboutit à dépasser les limites standard, fait pénétrer dans la zone d'augmentation du risque thrombo-embolique.

- sur la T.A. :

; une minime augmentation justifie des contrôles rapprochés, et une augmentation confirmée nécessite l'arrêt du traitement.

- La survenue de minimales accidents parétiques ou de troubles passagers du langage, doivent bien sûr faire arrêter immédiatement le traitement et recontrôler si possible les lipides totaux et le cholestérol sanguins, de même une phlébite ou un accident thrombo-embolique, la survenue d'un ictère ou d'un prurit intense et généralisé, feront contre indiquer définitivement la thérapeutique (tout au moins sous son dosage actuel en oestrogène).

- Enfin, tous les 2 ans, après 3 jours de régime riche en hydrates de carbone, on pratiquera une glycémie 2 heures après l'ingestion à jeun de 100 g. de glucose. Une glycémie dépassant 1,40 g. nécessitera l'arrêt du traitement pendant au moins deux mois, puis un nouveau contrôle avant toute tentative de reprise.

III - Prolongation du traitement :

1 - Les interruptions périodiques, au bout de 2 ou 3 ans d'utilisation, qui ont été proposées par prudence par certains auteurs, sont intéressantes puisque dans presque tous les cas, 1 à 2 mois d'interruption des oestrogènes font disparaître toutes les anomalies biologiques dosables.

Cependant l'arrêt du traitement contraceptif oral, compte tenu du délai de réapparition des règles normales (4 à 7 semaines) et des possibilités anarchiques de l'ovulation, nécessite l'application d'autres mesures contraceptives très précises, sous peine de conséquences graves, et peut être d'une augmentation rapide des avortements provoqués.

Ces mesures contraceptives transitoires pourraient être l'utilisation de diaphragme, à condition que les utilisatrices y soient effectivement préparées à l'avance, ou bien l'utilisation de contraceptifs oraux ne contenant pas d'oestrogènes, mais uniquement un progestatif sans transformation oestrogénique, comme l'acétate de chlormadinone qui assure à lui seul selon PINCUS et DISCFALUZI un effet contraceptif solide. L'hypoplasie extrême de l'endomètre, produite par l'effet des progestatifs employés isolément, pourrait ensuite être corrigée par l'utilisation transitoire d'une thérapeutique séquentielle, puis le traitement contraceptif standard repris.

2 - Selon nos connaissances actuelles, et compte tenu de la sélection des sujets et des modalités de surveillance que nous avons indiquées, le risque d'une utilisation prolongée des contraceptifs oraux est négligeable vis à vis des perturbations hépatiques, tensionnelles et néoplasiques.

De plus :

- les précautions d'emploi des progestatifs à action androgénique "forte", devraient éliminer le risque d'athéromatose précoce,
- la surveillance de l'apparition éventuelle de facteurs "extrinsèques" de coagulation, devrait éliminer le risque thrombo-embolique,
- la surveillance de la glycémie après surcharge en glucose, devrait permettre de dépister l'apparition d'un diabète latent avant que des lésions vasculaires aient eu le temps de se produire.

Il n'y a donc actuellement aucune raison pour fixer la limite de la prolongation du traitement contraceptif oral, en dehors des restrictions déjà signalées.

Composition de différents CONTRACEPTIFS ORAUX

	OESTROGENE	PROGESTATIF	Transformation métabolique équivalente à :	
			% OESTRONE	% PROPIONATE DE TESTOSTERONE
Aconcen	Mestranol 0,1 mg	Chlormadinone acétate 3 mg	0 % (méthylén) C 19	? (hydroxy en C 17)
Anovlar	Ethinyl oes- tradiol 0,050 mg	Acétate de norethis- terone. 4 mg	0 à 0,3 %	2,5 à 4 %
Conluten	Mestranol 0,1 mg	Norethindrone 2 mg	0, à 0,3 %	1 à 2 %
Conovid	Mestranol 0,1 mg	Norethynodrel 5 mg	0,3 à 7 %	très faible
Conovid "E"	Mestranol 0,075 mg	Norethynodrel 2,5 mg	"	"
Enidrel	Mestranol 0,075 mg	Norethynodrel 4,925 mg	"	"
Enovid	Mestranol 0,075 mg	Norethynodrel 5 mg	"	"
Enovid "E"	Mestranol 0,1 mg	Norethynodrel 2,5 mg	"	"
Enovid 10	Mestranol 0,15 mg	Norethynodrel 10 mg	"	"
Lyndiol	Mestranol 0,075 mg	Lynestrenol 5 mg	0,3 % à ? (19 "nor")	? (ethinyl en C 17)
MetruLEN	Mestranol 0,1 mg	Ethinodiol di acétate 2 mg	0,3 à 5 %	0 à 1 %

	OESTROGENE	PROGESTATIF	Transformation métabolique équivalent à :	
			% oestrone	% propionate de testostérone
Noracycline	Mestranol 0,075 mg	Lynestrano1 2,5 mg	0,3 % à ?	? (Ethinyl en C 17)
Norinyl	Mestranol 0,1 mg	Norethindrone 2 mg	0 à 0,3 %	1 à 2 %
Ortho-novum	Mestranol 0,1 mg	Norethindrone 2 mg	0 à 0,3 %	1 à 2 %
Ovario-stat	Mestranol 0,075 mg	Lynestrenol 2,5 mg	0,3 % à ? (19 nor)	? (Ethinyl en C 17)
Ovulen	Mestranol 0,1 mg	Ethinodiol di- acétate 1 mg	0,3 à 5 %	0 à 1 %
Provest	Ethinyl oes- tradiol 0,05 mg	Acétate de médroxy progestérone 10 mg	0 % (méthyl en C 19)	? (hydroxy en C 17)
Planor	Ethinyl oes- tradiol 0,05 mg	Ethinyl tri- énolone 2 mg	0,3 % à ? (19 "nor")	? (éthiny1 en C 17)
Sequens (thérapeutique séquentielle)	Mestranol 0,080 mg	Acétate de chlor- madinone 2 mg	0 % (méthyl en C 19)	? (hydroxy en C 17)
Volidan	Ethinyl oestradiol 0,05 mg	Megesterolacétate 4 mg	0 % (méthyl en C 19)	? (hydroxy en C 17)

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. H. BOUR

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris.

Jean ROCHE

